# **U**niversité de Lille



## Dynamiques éco-évolutives des interactions hôte-parasite dans des environnements spatialement structurés.

Thèse de doctorat de l'Université de Lille préparée au Centre pour l'Infection et l'Immunité de Lille

École doctorale n°446 Biologie Santé de Lille (BSL) Spécialité de doctorat : Écologie évolutive

Thèse présentée et soutenue à Lille, le 27 janvier 2025, par

## JULIEN LOMBARD

Composition du Jury :

Alison Duncan Directrice de recherche, CNRS, Montpellier	Rapportrice
Ludovic Mailleret Directeur de Recherche, INRAE, Sophia-Antipolis	Rapporteur
Béatrice Laroche Directrice de recherche, INRAE, Paris	Examinatrice
Sylvain Billiard Professeur des universités, Université de Lille	Président du jury
Olivier Cotto Chargé de recherche, INRAE, Montpellier	Examinateur
François Massol Directeur de recherche, CNRS, Lille	Directeur de thèse
Sébastien Lion Directeur de recherche, CNRS, Montpellier	Co-directeur de thèse

 $\ensuremath{\overset{\scriptstyle <}{_{\scriptstyle }}}$  Mathematics consists in proving the most obvious thing in the least obvious way.  $\ensuremath{\overset{\scriptstyle >}{_{\scriptstyle }}}$ 

George Pólya

## Remerciements

Naturellement, mes premiers remerciements sont adressés à François et Sébastien. Merci pour l'encadrement qui m'a été offert pendant la thèse, pas seulement sur le plan scientifique, mais également sur le plan humain. Merci pour vos conseils avisés et votre patience infinie (nul doute qu'il en a parfois fallu). Merci d'avoir été disponibles chaque fois que j'en ai eu besoin, merci pour vos encouragements et pour la liberté d'action qui m'a été offerte pendant ces trois années. Si j'arrive à devenir ne serait-ce que la moitié du scientifique que vous êtes l'un et l'autre, je considérerai avoir tout gagné.

Je remercie également Alison Duncan et Ludovic Mailleret, pour avoir accepté de rapporter ma thèse, ainsi qu'Olivier Cotto, Béatrice Laroche et Sylvain Billiard pour avoir accepté de l'examiner. Merci aussi aux membres de mon comité de suivi individuel, Renaud Vitalis, Emanuel Fronhofer et Florent Sebbane, j'ai beaucoup apprécié ces moments d'échanges durant les comités et les conseils que vous avez su m'apporter.

Merci aux membres du projet FEEDME, et tout particulièrement à Oliver Kaltz, Giacomo Zilio et Jhelam Deshpande avec qui il a été particulièrement agréable et enrichissant de travailler sur le chapitre 5. Merci ensuite à toute l'équipe CGIM (Alexandre, Arnaud, Amine, Axelle, Béatrice, Joan, Priscille, Inès, Valentin, Céline, Yoël), pour l'accueil et l'ambiance générale au cours de ces trois années. Pour moi qui venait d'un milieu professionnel où on interagit finalement peu avec ses collègues pendant comme hors des horaires de boulot, ça m'a fait bizarre au début, mais c'était finalement pas désagréable. Merci également à l'équipe TBIP, et particulièrement à Kévin et Jérémy pour nos interactions pendant l'ère de partage du bureau de la cédille. Merci aussi à Grégoire, dont j'ai adoré encadrer le stage de master.

Merci à mon père, et ma sœur pour leur soutien inconditionnel et la confiance qui m'a été accordée à certains moments. Sans eux, il n'y aurait certainement pas eu de thèse, ni de reprise des études supérieures en 2015, et beaucoup de choses auraient pris une toute autre direction. Merci à ma mère pour m'avoir fait hériter d'une partie de sa ténacité, entre autres. Merci aussi à ma partenaire, véritable bulle d'air dans les moments de noyade. Tu es impressionnante de patience, de gentillesse et de compréhension. Mes excuses si j'ai pu être insupportable par moments.

À partir de là, je crois qu'il ne reste qu'à remercier les copains et mine de rien, ça fait du monde. Merci d'avoir accepté de jouer au public pour les présentations, de vous être intéressés par moments, et d'avoir insisté pour parler d'autre chose le reste du temps. Je vous dois le maintien de l'intégrité de ma santé mentale, au minimum. C'est donc bien la moindre des choses que de vous offrir une place dans le générique ! En procédant par par zone géographique, d'abord merci aux avignonnais (Romain, Thibault, Yanni, les deux Laura, Michaël et Antoine), avec une mention toute particulière pour Florian, que j'ai gonflé comme rarement à lui parler de "mes trucs". Florian, tu es certainement le profane avec qui c'est le plus sympa d'avoir échangé sur de questions de sciences, ne changes rien. Ensuite, les rennais, donc merci à Paul et Cécile, mes doctorants en écologie préférés, c'est toujours une vraie joie de partager du temps avec vous, à parler de science ou du reste. Merci également aux montpelliérains Clément, Antoine (vous êtes désormais montpelliérains pour moi), et Manon et Oscar (vous resterez toujours montpelliérains pour moi). Et enfin merci aux lillois. Merci à mes colocataires, d'abord ceux de première génération (Marie, Kevin et Cyril) et ceux de seconde

génération (Jesse, Jordan et Victor). Et merci à l'équipe des matheux de Paul Painlevé, en particulier Christopher, Thomas et Iacopo. Vous entendre parler de topologie algébrique dans les bars de Lille vous vaudra toujours de susciter ma fascination autant que mon effroi. Mention spéciale pour Christopher, que tu aies réussi à m'expliquer des maths aussi facilement compense largement de n'avoir jamais appris à jouer tes morceaux.

Je ne crois sincèrement pas qu'il puisse exister de réussite qui soit exclusivement individuelle. Si les sciences de l'évolution ont un enseignement philosophique à nous apporter, voici la leçon que je retiens :

La valeur d'un individu est déterminée par son environnement.

Et toutes les personnes citées font partie du mien, alors merci encore.

# **Table des matières**

1	Intro	oduction générale	3
	1.1	Prologue	4
	1.2	Des échelles d'organisation	4
	1.3	Des hôtes et des parasites	8
	1.4	Interactions et rétroactions	9
	1.5	Organisation de la thèse	22
2	Ain' Hist	t No Rest for the Wicked : oire et aspects méthodologiques de la modélisation en épidémio	
	logi	e évolutive	25
	2.1	Daniel Bernoulli et la variole, <i>ou l'analyse de sensibilité</i>	29

	2.2 2.3 2.4 2.5	La contagion pendant la grippe espagnole, <i>ou le modèle SIS</i> L'émergence de la grippe espagnole, <i>ou le</i> $R_0$ <i>d'une épidémie</i> La virulence de la grippe espagnole, <i>ou la Dynamique adaptative</i> . Les rats et la peste de San Francisco, <i>ou le</i> $R_m$ <i>d'une population</i> <i>spatialement structurée</i>	34 37 42 48		
3	Dou	ble Trouble : Multiple infections and the coevolution of virulence	-		
	resi	stance in nested host-parasite populations.	55		
	3.1	Abstract	57		
	3.2		57		
	3.3	The model	59		
	3.4	Host evolution	62		
	3.5		66		
	3.6		71		
	3.7		/5		
4	Settlers and raiders : Evolution of virulence in spatially structured				
	рор	ulations.	83		
	4.1		85		
	4.2	Model	87		
	4.3	Evolutionary analysis	90		
	4.4		103		
5	The	re and back again :			
	Evo	lution at experimental epidemic fronts facilitates the spatial sprea	d		
	of p	arasites	109		
	<b>of p</b> 5.1	<b>arasites</b> Préambule	<b>109</b> 111		
	<b>of p</b> 5.1 5.2	arasites Préambule	<b>109</b> 111 112		
	of p 5.1 5.2 5.3	arasites         Préambule         Abstract         Introduction	<b>109</b> 111 112 112		
	of p 5.1 5.2 5.3 5.4	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods	<b>109</b> 111 112 112 115		
	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods         Results	<b>109</b> 111 112 112 115 125		
	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion	<b>109</b> 111 112 112 115 125 128		
	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion	<b>109</b> 111 112 112 115 125 128 136		
6	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 Disc	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion	<ul> <li>109</li> <li>111</li> <li>112</li> <li>112</li> <li>115</li> <li>125</li> <li>128</li> <li>136</li> <li>141</li> </ul>		
6	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 <b>Disc</b> 6.1	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion         synthèse des résultats	<ul> <li>109</li> <li>111</li> <li>112</li> <li>112</li> <li>125</li> <li>128</li> <li>136</li> <li>141</li> <li>142</li> </ul>		
6	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 <b>Disc</b> 6.1 6.2	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods         Material and methods         Besults         Discussion         Conclusion         synthèse des résultats         Perspectives	<ul> <li>109</li> <li>111</li> <li>112</li> <li>112</li> <li>115</li> <li>125</li> <li>128</li> <li>136</li> <li>141</li> <li>142</li> <li>148</li> </ul>		
6	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 Disc 6.1 6.2 App	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion         cussion générale         Synthèse des résultats         Perspectives	<ul> <li>109</li> <li>111</li> <li>112</li> <li>115</li> <li>125</li> <li>128</li> <li>136</li> <li>141</li> <li>142</li> <li>148</li> </ul>		
6 A	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 Disc 6.1 6.2 App Mult	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion         conclusion         endices to Double Touble,         tiple infections and the coevolution of virulence-resistance in structure	109 111 112 112 125 125 128 136 141 142 148		
6 A	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 Disc 6.1 6.2 App Multi ture	arasites         Préambule         Abstract         Abstract         Introduction         Material and methods         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion         cussion générale         Synthèse des résultats         Perspectives         endices to Double Touble,         tiple infections and the coevolution of virulence-resistance in strue         d host-parasite populations.	109 111 112 112 115 125 128 136 141 142 148		
6 A	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 Disc 6.1 6.2 App Mult ture A.1	arasites         Préambule         Abstract         Abstract         Introduction         Material and methods         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion         conclusion         synthèse des résultats         Perspectives         endices to Double Touble,         tiple infections and the coevolution of virulence-resistance in strue         d host-parasite populations.         Supplementary informations	109 111 112 112 125 125 128 136 141 142 148 <b>C-</b> 151 153		
6 A	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 Disc 6.1 6.2 App Mult ture A.1 A.2	arasites         Préambule         Abstract         Abstract         Introduction         Material and methods         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion         conclusion         conclusion         endices to Double Touble,         tiple infections and the coevolution of virulence-resistance in struct         d host-parasite populations.         Supplementary informations         Host-driven parasite exintction	109 111 112 112 125 125 128 136 141 142 148 <b>C-</b> 153 154		
6 A	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 Disc 6.1 6.2 App Mult ture A.1 A.2 A.3	arasites         Préambule         Abstract         Abstract         Introduction         Material and methods         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion         Conclusion         cussion générale         Synthèse des résultats         Perspectives         endices to Double Touble,         tiple infections and the coevolution of virulence-resistance in strue         d host-parasite populations.         Supplementary informations         Host-driven parasite exintction         Trade-offs functions	109 111 112 115 125 128 136 141 142 148 <b>C-</b> 151 153 154 154		
6 A	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 Disc 6.1 6.2 App Mult ture A.1 A.2 A.3 A.4	arasites         Préambule         Abstract         Abstract         Introduction         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion         Conclusion         Exercise         Synthèse des résultats         Perspectives         endices to Double Touble,         tiple infections and the coevolution of virulence-resistance in strue         d host-parasite populations.         Supplementary informations         Host-driven parasite exintction         Trade-offs functions         Derivation of host fitness	109 111 112 112 125 125 128 136 141 142 148 <b>C-</b> 153 154 154 154 156		
6 A	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 Disc 6.1 6.2 App Mult ture A.1 A.2 A.3 A.4 A.5	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion         Conclusion         cussion générale         Synthèse des résultats         Perspectives         endices to Double Touble,         tiple infections and the coevolution of virulence-resistance in strue         d host-parasite populations.         Supplementary informations         Host-driven parasite exintction         Trade-offs functions         Derivation of host fitness         Competition dynamics in a coinfected host	109 111 112 115 125 128 136 141 142 148 <b>C-</b> 153 154 154 154 156 157		
6 A	of p 5.1 5.2 5.3 5.4 5.5 5.6 5.7 Disc 6.1 6.2 App Mult ture A.1 A.2 A.3 A.4 A.5 A.6	arasites         Préambule         Abstract         Introduction         Material and methods         Results         Discussion         Conclusion         Conclusion         cussion générale         Synthèse des résultats         Perspectives         endices to Double Touble,         tiple infections and the coevolution of virulence-resistance in strue         d host-parasite populations.         Supplementary informations         Host-driven parasite exintction         Trade-offs functions         Derivation of host fitness         Competition dynamics in a coinfected host         From the parasite fitness function to the selection gradient	109 111 112 115 125 128 136 141 142 148 <b>C-</b> 153 154 154 154 156 157 158		

В	Appendices to Settlers and Raiders	
	Evolution of virulence in spatially structured populations	167
	B.1 Expressions for the model equilibria	168
	B.2 Establishment probabilities	168
	B.3 Competition dynamics in a shared patch	171
	B.4 Differentiability of $W(\alpha, \alpha')$	172
	B.5 Derivation of the selection gradient	174
	B.6 An alternative derivation of the fitness gradient	176
	B.7 Another alternative derivation of the fitness gradient	179
	B.8 Stochastic simulation algorithm	182
С	Should I stay or should I go :	
	Towards coevolution and multi-trait evolution of parasite virulenc	е
	and host dispersal	185
	C.1 Préambule	186
	C.2 Local Dynamics	187
	C.3 Metapopulation Dynamics	188
	C.4 Competition dynamics between phenotypes	190
	C.5 Adaptive Dynamics : The invasion fitness	191
D	Rapport de stage de Master II de Grégoire Azé	199
	D.1 Introduction	201
	D.2 Modèle	203
	D.3 Résultats	211
	D.4 Conclusions et perspectives	222
Bi	bliographie	3

Chapitre 1

Introduction générale

#### 1.1 Prologue

#### La cigale et le houblon

Un rapide coup d'œil par ma fenêtre me suffit pour constater l'hétérogénéité du monde dans lequel je vis. Quand je me remémore les endroits où j'ai vécu, cela ne fait que m'offrir un exemple supplémentaire du fait qu'en deux endroits très éloignés, on fait l'expérience d'environnements très différents. Des massifs de Provence d'où je suis originaire aux terrils du "plat pays" des Flandres françaises d'où j'ai écrit cette thèse, je peux facilement deviner qu'une partie des hétérogénéités du monde découle de facteurs climatiques et géologiques. Parce que je n'entends pas l'été le chant des cigales (Cicada orni) mais que je vois fleurir le houblon (Humulus lupulus) dans ma cour, je comprends qu'une autre partie découle de l'organisation et de la distribution du vivant sur la terre. Je ne connais pas d'espèce qui puisse interagir depuis un point de l'espace vers tout autre point et en permanence. J'ai donc peu de chances de voir se poser un jour une cigale sur le houblon de ma cour, car l'incapacité de l'un comme de l'autre à se déplacer de façon illimitée les conduit à n'interagir de façon privilégiée qu'avec leur environnement plus ou moins immédiat<sup>1</sup>. De ce constat, je pourrais arbitrairement tirer une forme de classification. Le houblon qui pousse chez moi fait certainement partie d'une population végétale, qui recouvre peut être ma cour, mais aussi celle de mes voisins et mon quartier, voire la ville entière. Dans d'autres villes des Flandres, il existe certainement d'autres populations similaires. Intuitivement, je me dis que mon houblon et celui de mes voisins ont un lien entre eux qui est plus direct qu'avec les houblons d'une ville située à plusieurs kilomètres. Je me dis également que le même raisonnement peut s'appliquer aux cigales de Provence. Et si la cigale avignonnaise ne se pose pas sur le houblon lillois, c'est en partie parce que le lien entre eux est d'autant plus faible que la distance qui les sépare est grande. Et l'individu que j'observe, bien qu'étant une unité autonome, constitue également une partie d'un ensemble plus grand que lui. Si cet ensemble est composé d'une collection d'individus similaires et pouvant entrer en interaction directe, on pourra l'appeler une population. Et la classification arbitraire ainsi réalisée "à la volée" témoigne en réalité d'une hiérarchie dans l'organisation du vivant et conditionne la manière dont les individus interagissent.

### 1.2 Des échelles d'organisation

Considérer le vivant comme un ensemble de niveaux d'organisation hiérarchisés est très loin d'être une idée nouvelle. Durant les cours de sciences de lycée,

<sup>1.</sup> que cette limitation existe par l'absence d'appendices de locomotion dans le cas du houblon ou par le coût énergétique lié au déplacement chez la cigale.

on apprend que la cellule est l'unité structurale et fonctionnelle de l'organisme vivant. Un ensemble de cellules regroupées en un réseau d'interaction constitue un tissu, lui aussi considéré comme une unité structurale et fonctionnelle. Pendant mon parcours universitaire en écologie, j'ai constaté que ce même paradigme ensembliste était applicable, de l'individu à la population et de la population à la métapopulation (LEVINS, 1969) ; puis par extension des communautés aux métacommunautés (LEIBOLD et al., 2004) et ce jusqu'aux méta-écosystèmes (LOREAU et al., 2003).

L'exemple du concept de population peut permettre d'illustrer efficacement le propos. Définissons une population comme une collection d'individus d'une même espèce partageant un lieu de vie commun. Il apparaît comme évident que chacun de ces individus est une unité structurale et fonctionnelle. Cependant, la population formée par un ensemble de ces individus peut elle aussi être considérée comme une unité structurale et fonctionnelle. Elle est alors régie notamment par sa démographie (morts, naissances) et caractérisée par l'ensemble des fonctions propres aux organismes qui la composent (production primaire, pollinisation etc.).

Par extension au concept de population, on appelle une métapopulation un ensemble de populations. Celles-ci sont connectées par des évènements de migration ou de dispersion et leur ensemble peut donc être percu comme une unité structurale, c'est-à-dire un réseau spatial (Figure 1.1). Une métapopulation est également régie par un ensemble de processus démographiques qui lui sont propres, tels que la colonisation et l'extinction de nouveaux sites. Il s'agit également d'une unité fonctionnelle en ce qu'elle affecte par sa structure (spatiale) les dynamiques des populations qu'elle abrite. Cet impact peut avoir lieu, par exemple, par altération de la persistance d'une espèce. Un célèbre cas en écologie théorique est celui des dynamiques de type "source-puits". Une population "source" dont la croissance démographique est excédentaire, contribue par la migration d'individus à la persistance d'une population "puits", dont la démographie locale est déficitaire (PULLIAM, 1988). Si l'on observait une population "puits" en tant que système clos<sup>2</sup>, on en conclurait inévitablement que l'espèce qui la compose est vouée à disparaître. Intégrée dans un cadre spatial et en tenant compte de ses échanges avec l'extérieur, sa persistance devient envisageable.

En pratique, il peut être difficile de déterminer avec certitude le statut "sourcepuits" d'une population locale, pour autant l'existence -et la persistance- de populations "puits" dans les écosystèmes réels pourrait être commune (FURRER & PASINELLI, 2016). Cet exemple montre clairement que l'étude d'une population en tant que sous-unité isolée peut conduire à des interprétations trompeuses, contrairement à l'approche qui consiste à l'intégrer comme partie d'un niveau d'organisation supérieur. Le niveau d'organisation supérieur est alors lui aussi

<sup>2.</sup> au sens de la thermodynamique, c'est-à-dire n'ayant pas d'échanges avec l'extérieur.



FIGURE 1.1 – Représentation schématique d'une des métapopulations étudiées au cours de la thèse.

considéré comme un ensemble entier et unitaire, constitué de sous-unités interconnectées. Dans ce cas, la structure hiérarchique du vivant devient indissociable de sa structure spatiale.

La notion de communauté permet de franchir un pas supplémentaire dans la description et la compréhension de l'organisation du vivant. Une communauté peut être définie comme un ensemble d'individus représentants de plusieurs espèces, partageant un lieu de vie commun (FAUTH et al., 1996; VELLEND, 2010). Il est facile de voir entre les notions de communauté et de population des liens conceptuels très forts. Les deux considèrent une collection d'entités dynamique et dont les individus partagent une fraction commune de l'espace. En revanche, si la notion de population n'intègre que des individus d'une même espèce, celle de communauté fait également appel aux interactions ayant lieu entre différentes espèces (compétition, prédation, mutualisme, parasitisme). La définition d'un "lieu de vie" commun pour une population peut différer de celle d'un lieu de vie commun pour une communauté. Le lieu de vie commun doit ici être pensé comme l'échelle spatiale à laquelle se déroulent les interactions. Pour une population, cela revient à considérer l'échelle à laquelle a lieu la reproduction ou la compétition pour les ressources. Dans une communauté de proies et de prédateurs, l'échelle de la reproduction peut toutefois différer de celle à laquelle se jouent les interactions entre les espèces. Ce peut être le cas, par exemple, lorsque le domaine de chasse d'un prédateur excède l'échelle à laquelle ses proies sont en compétition pour les ressources (MASSOL et al., 2011b). Par analogie avec les métapopulations, on appelle métacommunauté un ensemble de communautés d'espèces en interaction, couplées par la dispersion d'individus de ces espèces entre leur différents lieux de vie (WILSON, 1992).

Le cadre conceptuel des métacommunautés présente également des similarités notables avec celui des métapopulations. Selon LEIBOLD et al. (2004), une manière d'envisager l'étude des métacommunautés repose sur le postulat d'un ensemble d'habitats homogènes. Ces habitats peuvent alors contenir (ou non) une ou plusieurs populations d'une ou plusieurs espèces et on suppose la migration comme étant insuffisante pour influer significativement sur les abondances locales. Dans le cas le plus simple, les échelles d'interaction de chaque espèce sont exactement superposées. De plus, la dynamique spatiale est principalement décrite par les taux de colonisation et d'extinction locaux. Parallèlement, l'étude des métapopulations repose sur des préceptes équivalents, voire identiques. Dans sa formulation originelle, le modèle de LEVINS (1969) ne décrit essentiellement que la dynamique d'évènements de colonisation et d'extinction. Il ne quantifie donc, à l'instar des modèles de métacommunautés décrivant l'occupation de sites locaux, que la présence ou l'absence d'une espèce dans un de ces sites (CALCAGNO et al., 2006; HASTINGS, 1980; LEVINS & CULVER, 1971; TILMAN, 1994. Il y est également fait abstraction des dynamiques locales, les rendant de fait indépendantes des flux migratoires. Cette hypothèse est également adoptée par certains "archétypes" de modèles de métacommunautés (LEIBOLD & CHASE, 2018). En réalité, on peut voir les premiers modèles de métacommunautés, qui décrivent une dynamique d'occupation d'habitats pour deux espèces en compétition, comme une extension directe des modèles de métapopulations (HASTINGS, 1980; LEVINS & CULVER, 1971; NOWAK & MAY, 1994; TILMAN, 1994). On voit alors se dessiner clairement un pont entre les concepts et la plus petite métacommunauté qui soit envisageable, c'est-à-dire celle qui ne contiendrait au mieux que deux espèces distinctes, est alors strictement équivalente à deux métapopulations où les espèces voient leur échelles d'interactions superposées. La jonction conceptuelle entre les métapopulations et les métacommunautés est très bien illustrée par le travail de HANSKI & GILPIN (1991), qui est tantôt désigné dans la littérature comme un modèle de métacommunauté (LEIBOLD & CHASE, 2018), tantôt comme un modèle de métapopulation (KEELING & ROHANI, 2011).

À la jonction entre métacommunauté et métapopulation se tient la thèse que vous avez entre vos mains. Il est donc possible de la lire de deux façons différentes, mais finalement équivalentes. On peut la voir comme une thèse qui met en scène des métacommunautés très simples ou bien des métapopulations plutôt complexes. Car contrairement aux études classiques sur les métacommunautés, on y étudie la dynamique d'un nombre d'espèces très restreint. De même, les questions d'assemblage, d'émergence et de persistance de la biodiversité ne constituent pas son objet d'étude. Mais contrairement à la représentation "pionnière" des métapopulations, on s'intéresse à la dynamique de plusieurs espèces :

un hôte et son parasite.

#### 1.3 Des hôtes et des parasites

Il semble ici nécessaire de commencer par une définition. Par parasite, on entendra tout au long de la thèse un organisme internalisé par un hôte et utilisant les ressources de ce dernier pour sa propre croissance, au détriment de son hôte. Cette définition très large convient à tout une gamme d'organismes, des bactéries et virus pathogènes (e.g. *Mycobacterium tuberculosis* ou le VIH) jusqu'à l'apicomplexe *Plasmodium falciparum*. Les termes de parasite et de pathogène seront donc par la suite utilisés de manière totalement indifférenciée.

L'étude des interactions hôtes-parasites est d'un intérêt certain dans de nombreux domaines dont dépendent les sociétés contemporaines (santé humaine, animale, productivité agricole et conservation de la biodiversité). En 2019, la pandémie de COVID-19 a mis en lumière l'utilité de l'étude de ces interactions dans le cadre des maladies infectieuses, en particulier aux moyens de la modélisation mathématique (CAO & LIU, 2022; RICHARD et al., 2021; VESPIGNANI et al., 2020). Il est également admis que l'évolution est un déterminant crucial des dynamiques épidémiques (ALTERI et al., 2021; KISTLER et al., 2022) et que son étude pourrait permettre l'identification de leviers d'action publique pour la gestion de futures maladies émergentes, notamment par des actions non-pharmaceutiques (RICHARD et al., 2021). Deux des éléments clés sur lesquels on aimerait agir dans le cadre de la gestion épidémique sont la **prévalence** et la **virulence**.

La prévalence désigne la fraction d'individus touchés par une maladie dans une population et dépend de la transmissibilité du parasite considéré. La transmission peut être verticale (du parent à la progéniture), horizontale (entre un individu sain et un individu infecté) ou vectorielle (par l'action d'un hôte intermédiaire). Idéalement, on souhaiterait lors d'une épidémie que la prévalence de la maladie soit faible, c'est-à-dire qu'il y ait peu de gens malades.

La virulence désigne l'ensemble des effets délétères subis par l'hôte et engendrés par le parasite. Les travaux empiriques qualifient généralement la virulence par des effets sub-létaux, tels que la perte de poids (MACKINNON & READ, 1999). Dans la plupart des travaux théoriques, on parle de virulence pour désigner le risque de mortalité accru lié à l'infection par un parasite (MAY & ANDERSON, 1979) et plus rarement pour désigner une baisse de fécondité de l'hôte infecté (O'KEEFE & ANTONOVICS, 2002). Idéalement, on souhaiterait lors d'une épidémie que les souches infectantes soient les moins virulentes possibles et ainsi prémunir les hôtes d'effets morbides.

Virulence et prévalence ne sont que partiellement des conséquences des caractéristiques intrinsèques des parasites ou de celles des hôtes. En réalité, elles résultent à la fois des caractéristiques de chacune des parties, mais également du cadre écologique dans lequel a lieu leur **interaction** (GARCIA-LONGORIA et al., 2019; RESTIF & KOELLA, 2003). Hôtes et parasites forment donc une communauté écologique dont la dynamique est largement façonnée par les interactions entre individus et espèces. Parce que ces interactions prennent place dans un monde spatialement structuré, on comprend aisément l'intérêt de regarder les épidémies sous l'angle de l'écologie des communautés (MIHALJEVIC, 2012; SEABLOOM et al., 2015), comme une approche complémentaire aux sciences médicales d'un côté et un cas particulier des sciences écologiques de l'autre.

#### **1.4 Interactions et rétroactions**

On peut définir généralement une interaction comme l'action réciproque de deux entités l'une sur l'autre. Une rétroaction est alors une interaction où l'effet produit par une entité engendre un effet retour sur elle-même. Au cours de cette thèse, on s'intéresse à des interactions diverses ayant lieu entre individus d'une même espèce (hôte ou parasite), entre l'hôte et son parasite, mais également entre différents niveaux d'organisation. L'intégration de différents niveaux d'organisation dans la thèse suit un schéma unique et général. On considère généralement un premier niveau, celui de la population locale. On y considère les interactions ayant lieu entre les individus qui la composent, qu'ils appartiennent à la même espèce ou non . Le second niveau d'organisation considéré est celui de la population in considéré est celui de la population même espèce ou non subdivisée et caractérisée par les dynamiques de colonisation et extinction des hôtes et de leur parasite(s).

Dans le reste de cette introduction, on s'attachera à dépeindre les principales implications (écologiques dans un premier temps, puis évolutives) des différentes interactions considérées dans la suite de la thèse. Parce que les explications sont volontairement biaisées en faveur de ce que qui est développé au cours des chapitres qui suivent, on peut s'attendre à trouver quelques grands absents. Les plus flagrants d'entre eux seront probablement l'adaptation locale des hôtes aux parasites (et inversement), ainsi que les modèles théoriques décrivant la génétique de l'infection aux moyens de systèmes "clef-serrure", de type "gène-pour-gène" (*gene-for-gene*) ou "par correspondance d'allèles" (*matching alleles*) (AGRAWAL & LIVELY, 2002; GANDON & MICHALAKIS, 2002).

#### Interactions et rétroactions locales

#### Parasitisme

La première conséquence évidente du parasitisme est la régulation démographique des populations d'hôtes. En effet, de nombreux parasites obligatoires responsables de maladies infectieuses (le parasite *Plasmodium falciparum* ou encore le bacille de la peste *Yersinia pestis*) peuvent conduire à la mort de leur hôte (dans 30 à 60% des cas pour la peste (*WHO* s. d.(a)), 0.01 à 0.4% pour *Plasmodium*(*WHO* s. d.(b)). La régulation démographique des hôtes peut également être la conséquence d'une castration transitoire ou permanente de l'hôte par son parasite (JENSEN et al., 2006; LAFFERTY & KURIS, 2009). Qu'elles se manifestent par une augmentation de la mortalité des hôtes ou par diminution de leur fécondité, les conséquences démographiques de l'action exercée par le parasite sur l'hôte engendrent également une rétroaction négative sur lui-même. Lorsque les contacts infectieux ont lieu entre individus sains et infectés, chaque nouvelle contamination réduit alors d'autant les opportunités pour que le parasite se transmette (figure 1.2).

Un autre conséquence du parasitisme est l'altération du mouvement des hôtes. On peut intuitivement penser que l'infection s'accompagne d'une réduction du mouvement. Un hôte morbide aurait alors une mobilité réduite voyant une partie de ses ressources réduites par l'action du parasite. Dire cela revient à voir la réduction de la mobilité de l'hôte comme un potentiel sous-produit de la virulence du parasite (NØRGAARD et al., 2021). Cependant, il est également possible que la dispersion des hôtes résulte d'une stratégie adaptative mise en place par le parasite, afin d'augmenter son potentiel de transmission (LION et al., 2006; THOMAS et al., 2002). Dans ce cas, l'infection peut conduire à une augmentation de la mobilité de l'hôte si le parasite a une opportunité de contrôle sur ce trait. Enfin, il est évidemment possible de voir le degré de mobilité des hôtes comme une stratégie adaptative de l'hôte. En ce cas, une mobilité accrue chez un hôte infecté peut être vue comme une stratégie altruiste pour limiter la compétition et l'infection locale (DESHPANDE et al., 2021); comme moyen d'expulser son parasite pendant le déplacement sur de longues distances (IRITANI & IWASA, 2014) ou de faciliter l'adaptation locale aux parasites (GANDON et al., 1996). A l'inverse, une réduction de la mobilité de l'hôte pourrait survenir comme un moyen d'éviter des coûts énergétiques conséquents engendrés par le déplacement ou comme une stratégie de minimisation des risques si les habitats sont d'une qualité hétérogène (HASTINGS, 1983).

Qu'elle soit favorisée ou inhibée par l'infection, la mobilité des hôtes affecte de façon significative les densités de populations locales. Un individu qui quitte (ou respectivement reste dans) son environnement local induit nécessairement une rétroaction sur la quantité de ressources disponibles. Cela a pour conséquence de modifier la croissance des hôtes (par la compétition pour les ressources), mais également celle des parasites (via la disponibilité en hôtes).

#### Compétition par exploitation

Au sein des populations locales, les individus peuvent être en conflit, par exemple pour l'acquisition de ressources communes. Chaque entité qui prélève une partie des ressources présentes dans son habitat les rend indisponibles pour les autres. Cela crée localement une rétroaction négative sur la croissance de la population (figure 1.2). Ce phénomène de densité-dépendance est par exemple



FIGURE 1.2 – Représentation schématique des interactions locales et des boucles de rétroaction écologiques et épidémiologiques qu'elles engendrent.

décrit de manière phénoménologique par le modèle de Verhulst (BACAËR, 2011) et l'équation logistique :

$$\frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = bN - b_1 N^2 - \mu N \tag{1.1}$$

où pour une densité d'individus N, b est son taux de naissance "basal" et  $\mu$  son taux de mortalité. Le terme  $b_1$  reflète la rétroaction négative de l'individu sur congénères, proportionnel au nombre de contacts entre les individus ( $N^2$ ).  $b_1$  peut donc être interprété comme un terme de "sensibilité à la foule" agissant sur le taux de naissance. L'hypothèse est ici faite qu'en l'absence d'une quantité de ressources suffisante, la reproduction est d'autant moins fréquente <sup>3</sup>. La compétition intraspécifique et la croissance densité-dépendante qu'elle induit concerne à la fois les populations locales d'hôtes et de parasites.

Du point de vue parasitaire, la compétition par exploitation peut également avoir lieu pour l'accès à de nouveaux hôtes. Sous l'hypothèse qu'un hôte peut être infecté par un seul parasite au maximum, alors toute nouvelle infection rétroagit négativement sur le nombre de nouvelles infections. Ce phénomène est décrit par le modèle de KERMACK & MCKENDRICK (1927b), où le terme représentant les nouvelles infections d'individus sains est donné par :

$$\frac{\mathrm{d}S}{\mathrm{d}t}\Big|_{infection} = -\beta SI \tag{1.2}$$

<sup>3.</sup> une description alternative de la densité-dépendance consisterait à considérer qu'en l'absence de ressources suffisantes, la natalité est maintenue, mais la mortalité est d'autant plus fréquente et les fluctuations démographiques plus conséquentes. La réalité, comme souvent, se situe certainement entre les deux.

où  $\beta$  est le taux de contact infectieux, proportionnel aux nombre d'individus infectés *I* et d'individus sains *S*. La compétition par exploitation est ici reflétée par un terme d'action de masse, où chaque contact infectieux augmente la taille de la population infectée, au détriment de celle de la population saine.

#### **Compétition apparente**

Une interaction caractéristique de nombreux écosystèmes est celle qui lie les espèces à leurs "ennemis naturels". La compétition entre deux entités peut être médiée par l'action d'une entité tierçe; on parle alors de compétition apparente. L'exemple le plus intuitif est celui de deux proies soumises à l'action d'un prédateur commun (HOLT & BONSALL, 2017). Ce type de relation peut toutefois être étendu à l'ensemble des liens trophiques et aux interactions hôte-parasite. La compétition apparente peut par exemple désigner l'action du système immunitaire de l'hôte sur une communauté de pathogènes.

Si l'on envisage la réponse immunitaire de l'hôte comme un mécanisme nonspécifique<sup>4</sup>, on s'attend à ce que celle-ci affecte les abondances locales de parasites à l'intérieur de l'hôte. Si deux parasites distincts sont présents, l'action de l'immunité non-spécifique devrait s'appliquer de façon homogène sur chacun des parasites présents. La réduction de la charge parasitaire associée à l'action du système immunitaire contribue à déterminer l'issue de l'infection, notamment via le risque de mortalité ou le temps avant clairance complète.

La présence de multiples parasites dans l'hôte peut résulter d'une séquence particulière d'évènements d'infection. Dans ce cas, une première infection peut conduire à la production d'un "bruit de fond" immunitaire, rendant la survenue d'une infection secondaire par un autre parasite plus difficile (JUNG et al., 2017; MIDEO, 2009; MURAILLE, 2016). A l'inverse, une première infection peut également faciliter la survenue d'une infection secondaire, par exemple lorsque le premier agent infectieux est capable d'immunosuppression (SHIREY et al., 2019)<sup>5</sup>.

La compétition apparente engendrée par l'action de l'immunité des hôtes est largement dépendante de la reconnaissance par ce dernier des déterminants antigéniques des parasites. Ces mécanismes de reconnaissance (dont la diversité des modes d'action et la complexité dépassent largement le cadre de la thèse) conditionnent l'intensité de la compétition apparente subie par un parasite donné (CRESSLER et al. (2014)). Les modèles incluant la reconnaissance antigénique comme un trait du parasite sacrifient généralement la complexité immunologique au profit d'une description plus simple. Il y est généralement supposé que l'efficacité de l'immunité de l'hôte dépend de la compatibilité entre un déterminant antigénique et un récepteur hôte associé (ALIZON & van BAALEN, 2008) ou du nombre total d'antigènes parasitaires (ALTES & JANSEN, 2000).

<sup>4.</sup> par exemple via l'action des neutrophiles ou des macrophages.

<sup>5.</sup> le VIH est évidemment un autre exemple parlant d'immunosuppression induite par l'infection.

Pour deux parasites dont les déterminants antigéniques sont proches, il est raisonnable de penser l'action du système immunitaire comme celle d'un prédateur généraliste. Dans ce cas, les modèles théoriques prédisent généralement que la coexistence locale des parasites dans l'hôte est impossible (ALIZON & van BAALEN, 2008; ALTES & JANSEN, 2000). C'est également une conséquence de la théorie de la niche écologique (HUTCHINSON et al., 1978), qui énonce que deux espèces/souches dont les niches écologiques <sup>6</sup> se superposent exactement n'ont pas vocation à coexister durablement. Plus généralement, le nombre de facteurs limitants dans un système détermine le nombre d'espèces pouvant coexister de manière stable. Chaque facteur limitant "régule" ainsi une dimension spécifique (ou axe) de la niche écologique d'une espèce. En l'absence de superposition des niches, chaque facteur limitant peut "soutenir" au maximum une espèce. En revanche, lorsque les niches se superposent, alors par l'application du **principe d'exclusion compétitive**, les dynamiques écologiques conduiront à l'exclusion du moins bon compétiteur (GAUSE, 1934).

Cependant, lorsque les déterminants antigéniques des parasites sont suffisamment dissimilaires, l'issue de l'infection dépend alors de la réponse différenciée de l'hôte. Les modèles théoriques intégrant de la différenciation antigénique entre souches prédisent la possibilité de coexistence locale au sein de l'hôte (ALIZON & van BAALEN, 2008; ALTES & JANSEN, 2000; COBEY & LIPSITCH, 2012). En écologie des communautés, le constat de la coexistence durable est également fait dans le cadre de la compétition apparente, notamment lorsque l'une des deux espèces considérées est une meilleure compétitrice, mais que le compétiteur inférieur présente une vulnérabilité réduite à un prédateur commun (HOLT & BONSALL, 2017; KOFFEL et al., 2018). Plus généralement, la coexistence locale de multiples entités résulte de mécanismes stabilisants les interactions compétitives (notamment via la ségrégation de niche) ou réduisant les différences de valeurs sélective (CHESSON, 2000).

#### Interactions et rétroactions spatiales

#### **Dispersion et persistance**

L'inclusion de populations locales dans un ensemble d'organisation supérieur implique de considérer les interactions se produisant à plus large échelle (figure 1.3). Ces interactions sont principalement régies par la dispersion des individus depuis une population locale vers une autre et affectent en premier lieu l'état de la métapopulation (PICHON et al., 2024), par exemple au travers du niveau d'occupation des sites locaux. Par ailleurs, sous l'hypothèse qu'un site est voué à l'extinction sur un temps plus ou moins long, la dispersion devient alors un prérequis de la persistance.

<sup>6.</sup> définie ici au sens large pris par Hutchinson, c'est-à-dire comme l'ensemble déterminants nécessaires à l'existence d'un organisme.



FIGURE 1.3 – Schéma récapitulatif des interactions et rétroactions entre individus, espèces et échelles d'organisation, constituant le cadre de travail général de la thèse.

Les interactions biotiques locales ont également un rôle déterminant dans l'état des métapopulations. Par exemple, le déplacement d'un hôte infecté vers une population "naïve" aura pour conséquence de propager une épidémie sur de longues distances. De la même manière, un parasite obligatoire n'accomplira son cycle de vie que s'il se déplace vers un endroit où son hôte est présent. Cela témoigne de l'importance de la structure spatiale sur l'émergence et la persistance des maladies infectieuses. Un exemple biologique parlant est celui de la peste bubonique causée par Y. pestis infectant les grandes gerbilles kazakhes (Rhombomys opimus). Ces populations de gerbilles ont une structuration spatiale forte. Des familles d'individus occupent des terriers dont le nombre et l'emplacement dans le paysage demeurent relativement fixes (DAVIS et al., 2007). Avant l'hiver, des mouvements de migration d'un terrier occupé vers un terrier inoccupé sont fréquemment observés. Selon KEELING & GILLIGAN (2000), la persistance de la peste dans un tel système pourrait être rendue possible par l'existence de réservoirs endémiques de taille réduite. L'existence de tels réservoirs pourrait expliquer l'émergence périodique d'épidémies chez des hôtes accidentels tels que l'humain. La présence de ces réservoirs comme déterminant majeur de la persistance de la peste est toujours discutée (SCHMID et al., 2012). Il est toutefois possible que la persistance soit facilitée par leur agrégation spatiale (HAGENAARS et al., 2004; WILSCHUT et al., 2015).

#### Colonisation et compétition

Si les interactions locales déterminent l'état global d'une métapopulation, la réciproque est tout aussi vraie (PICHON et al., 2024). Lorsque deux espèces sont en compétition pour un même habitat, leurs interactions locales déterminent par exemple leur niveau d'occupation régional (cf. section précédente). Or ce même niveau d'occupation détermine également l'occurrence des interactions locales. Si l'on imagine une population régionale très éparse, comprenant une grande quantité de sites vides, alors un individu dispersant depuis un site local aurait toutes les chances d'atterrir dans un site vide. A l'inverse, si la population régionale est bien remplie, alors cet individu rencontrerait plus probablement des compétiteurs une fois sa destination atteinte. Se dessine alors l'existence d'une boucle de rétroaction écologique entre différentes échelles spatiales. Localement, les interactions interspécifiques font émerger une structure à large échelle, de par la distribution des individus dans l'espace. Cette distribution détermine alors l'occurrence (ou la co-occurrence) des individus ou espèces en un point donné de l'espace et conditionne également l'intensité des interactions locales. Ainsi, les choix de modélisation réalisés afin de décrire les processus agissant à chacune des échelles auront pour conséquence de modifier la façon dont la boucle de rétroaction détermine l'écologie des espèces.

A titre d'exemple, la coexistence et la persistance régionale de deux espèces dépend largement de la manière dont on choisit de décrire la compétition locale. Les modèles introduits par LEVINS & CULVER (1971), HASTINGS (1980), TILMAN (1994) et SLATKIN (1974) (pour l'écologie des communautés) ou par NOWAK & MAY (1994), BOLDIN & DIEKMANN (2008), MOSQUERA & ADLER (1998) (pour l'épidémiologie) prédisent de façon générale que la coexistence régionale de deux espèces est possible si elles diffèrent à la fois par leur capacité compétitive et leur capacité de colonisation. Leur résultat clé est qu'un moins bon compétiteur, s'il est toujours exclu à l'échelle locale, peut toutefois persister en tant qu'espèce "fuyarde" à l'échelle de la métapopulation. Sa persistance tient alors au fait que ses "lacunes" compétitives sont compensées par une meilleure capacité de colonisation. La coexistence dans ces modèles est une conséquence directe de l'existence d'un compromis entre compétition et colonisation. Cependant l'existence de ce compromis tient au fait que la compétition locale est envisagée comme étant rapide et fortement asymétrique. Autrement dit, il existe une hiérarchie compétitive très stricte entre les différentes espèces<sup>7</sup> et un moins bon compétiteur est instantanément exclu à l'échelle locale (YU & WILSON, 2001). Le niveau de dominance est alors l'unique déterminant de la capacité compétitive.

Toutefois, la compétition dans les systèmes biologiques réels est invraisemblablement aussi stricte que supposé par ces modèles. YU & WILSON (2001) illustrent très bien ce fait par l'exemple de la compétition au sein de forêts. En effet, il est impossible qu'une graine dispersant d'un habitat vers un autre exclue

<sup>7.</sup> au sens ou le moins bon compétiteur est toujours exclu, eût-il l'avantage du nombre ou un quelconque autre avantage lié au fait d'avoir été "là en premier".

instantanément un arbre déjà présent sur place, car il lui prendra du temps pour pousser. Dans ce cas, l'exclusion de l'espèce la moins compétitive par le meilleur compétiteur peut être un processus relativement long. De plus, il est possible que l'arbre ait déjà prélevé suffisamment d'azote du sol pour sa propre croissance, de sorte que la graine n'en dispose plus assez pour coloniser l'habitat en question. Alors le statut "colon-résident" de chacune des espèces peut avoir son importance dans l'issue des interactions locales. Des modèles théoriques ont exploré l'impact des effets de préemption dans la compétition pour l'espace (CALCAGNO et al., 2006; EDWARDS & SCHREIBER, 2010) et ont montré qu'un régime intermédiaire de compétition incluant dominance et préemption conserve la prédiction de coexistence, généralement lorsque de multiples stratégies d'acquisition d'une ressource (ici l'espace) sont viables.

La possibilité d'effets de préemption dans les interactions locales souligne également l'importance de l'histoire écologique d'un habitat local dans sa manière de rétroagir sur les niveaux d'organisation supérieurs. Dans les systèmes naturels, la colonisation d'un habitat par une espèce induit généralement des modifications de l'environnement local par celle-ci. Un hôte colonisant un habitat vide y prélèvera des ressources pour sa propre croissance, de même qu'un parasite colonisant un hôte engendrera une réponse immunitaire de la part de ce dernier.

Lorsque des espèces coexistant sur une large échelle sont amenées à interagir localement, l'ordre d'arrivée a son importance. Si une entité "pionnière" altère par sa présence l'environnement local, alors la colonisation par une seconde entité devrait elle aussi s'en trouver altérée. Il en va de même pour les interactions ultérieures. Cette altération peut ne durer que le temps pendant lequel l'espèce pionnière est présente ou bien perdurer par des effets de mémoire et peut faciliter l'arrivée d'une seconde espèce comme la rendre plus difficile. Le priming immunitaire chez les insectes (SHEEHAN et al., 2020), est un exemple d'altération pérenne de l'environnement local. Par ailleurs, il peut être responsable de fluctuations à long terme de l'abondance locale des parasites (TIDBURY et al., 2012). Ce type particulier de dynamique ne serait probablement pas sans conséquences globales une fois intégré dans des niveaux d'organisation supérieurs. D'autre part, certains pathogènes produisent suite à l'infection des immuno-modulateurs (on a déjà cité Influenza et le VIH, mais Streptococcus sobrinus, à l'origine de caries dentaires, en est un exemple supplémentaire (VEIGA-MALTA et al., 2004), pouvant rendre plus faciles les infections ultérieures (SCHMID-HEMPEL, 2009) et promouvoir la transmission d'un pathogène à une échelle plus large.

#### Interactions éco-évolutives

Lorsqu'une espèce modifie par sa présence l'environnement local, elle altère également les pressions de sélection qu'elle subit, ainsi que celles qui seront subies par les organismes qui l'entourent, voire qui viendront après elle. C'est la



FIGURE 1.4 – Représentation schématique de la boucle de rétroaction éco-évolutive. Les flèches noires réfèrent aux processus épidémiologiques, les bleues réfèrent au processus de sélection, tandis que les mauves représentent la dépendance causale entre les valeurs de traits et les densités écologiques.

construction de niche (LALAND et al., 2016). Ces pressions de sélection peuvent à leur tour modifier les dynamiques écologiques des espèces présentes et faire émerger une boucle de rétroaction éco-évolutive (figure 1.4) (GOVAERT et al., 2019). Parce qu'il est notoire que la valeur sélective<sup>8</sup> des individus dépend de leur environnement, on peut s'attendre à ce qu'une partie des pressions de sélections subies par un organisme vivant dans un environnement spatialement structuré découlent de l'existence même de la structure spatiale.

#### Structure génétique des populations

Les racines de l'étude des forces évolutives agissant dans un environnement spatialement structuré sont entremêlées avec celles des travaux sur l'évolution du comportement social (HAMILTON, 1964; SMITH, 1964; WILSON, 1976). Hamilton, dans son étude de l'évolution de l'altruisme, introduit la notion de valeur sélective inclusive (de laquelle découle la sélection de parentèle). L'idée est ici qu'un caractère apparemment délétère pour l'individu qui le porte peut être sous sélection positive, s'il bénéficie suffisamment aux individus apparentés à son porteur. Hamilton traduit ce constat par une règle mathématique désormais célèbre, donnant une condition pour qu'un comportement altruiste soit sous sélection positive :

<sup>8.</sup> définie au sens large comme le succès de reproduction.

$$rB > C \tag{1.3}$$

où *C* est le coût de l'altruisme subi par l'acteur du comportement altruiste, *B* le bénéfice reçu par son destinataire et *r* le degré de similarité génétique entre les deux. La valeur sélective possède alors deux composantes, l'une directe (généralement le coût de l'altruisme), l'autre indirecte (le bénéfice procuré aux apparentés). Si l'individu reste l'unité sélectionnée, la composante indirecte de la valeur sélective fait cependant appel non seulement aux caractéristiques de l'individu, mais également à celles de son *voisinage*.

La théorie de la sélection de parentèle n'a pas particulièrement émergé d'un intérêt pour l'étude de populations spatialement structurées. Pour autant, l'altruisme selon Hamilton devrait être sélectionné si ses bénéfices excèdent les coûts. Or le bénéfice de l'altruisme tel que formulé dans (1.3) est pondéré par une mesure de similarité génétique entre un individu focal et ses "voisins". Il dépend donc d'une probabilité d'interaction avec un certain type d'individus, laquelle est une conséquence (mais également une cause) de la structure génétique de la population considérée.

Alternativement à la sélection de parentèle, il est possible d'expliquer l'évolution de l'altruisme par des processus multi-échelles (ou multi-niveaux) (GARDNER, 2015; LEDRU, 2021; OKASHA, 2006; TRAULSEN & NOWAK, 2006; WILSON, 1976). Contrairement à la sélection de parentèle, la sélection multi-échelle présuppose de l'existence d'une structure hiérarchique dans l'organisation des populations. Il existe alors des groupes distincts au sein desguels les individus interagissent et ces groupes interagissent entre eux. Les résultats du modèle de WILSON (1976) sur la sélection de groupe peuvent être résumés ainsi : au sein d'un groupe, les individus au comportement égoïste ont un meilleur succès reproducteur que les individus altruistes, car ils ne paient pas le coût de l'altruisme. Cependant, si l'on mesure le succès reproducteur des groupes entiers, alors les groupes majoritairement composés d'altruistes ont un meilleur succès que ceux composés d'individus égoïstes. La sélection multi-échelles, comme la sélection de parentèle, permet également de décomposer la valeur sélective individuelle en deux composantes. La première composante réfère alors aux forces de sélection intragroupe, la seconde aux forces agissant entre les groupes. L'issue de l'évolution devrait alors aller en faveur de l'altruisme si les forces de sélection inter-groupe sont plus intenses que les forces agissant à l'intérieur des groupes, indépendamment de l'apparentement entre individus.

L'invocation de la sélection multi-échelle ou de la sélection de parentèle pour

expliquer l'évolution des traits altruistes a donné lieu à un débat semble-t-il houleux entre théoriciens au cours des cinquante dernières années<sup>9</sup>. Il semble qu'aujourd'hui le débat soit clos, pour une partie de la communauté scientifique tout du moins. Cela est pour partie dû au fait que sélection de parentèle et sélection multi-niveau ne sont pas mutuellement exclusives et décrivent de deux manières un phénomène unique : la structure génétique des populations. En fait, il est dorénavant reconnu que les modèles issus de l'une ou l'autre des approches sont mathématiquement équivalents. LEHMANN et al. (2007) ont ainsi formulé un modèle de sélection multi-échelles à partir de celui initialement développé par TRAULSEN & NOWAK (2006) et retrouvé leurs principaux résultats à l'aide de la valeur sélective inclusive. LION et al. (2011), ont également montré que le coefficient de sélection dans des populations spatialement structurés peut être développé en quatre termes, reflétant l'ensemble des combinaisons entre effets de sélection directs et indirects, intra-groupes et inter-groupes. Enfin, le travail de AJAR (2003), montre que la valeur sélective définie pour des populations hiérarchiquement structurées est mathématiquement liée à la fitness inclusive telle que décrite par TAYLOR & FRANK (1996). Cette mesure, usuellement notée  $R_m$  (MASSOL et al., 2009; METZ & GYLLENBERG, 2001), a été introduite comme le nombre moyen d'émigrants réussissant à fonder une population locale et est strictement égale à un nombre de reproduction défini à l'échelle d'une population entière.

Le cas des populations visqueuses illustre assez bien l'entrelacement entre effets d'échelles et structure génétique. On parle ici de viscosité d'une population au sens physique du terme, c'est-à-dire lorsqu'il existe une forme de résistance mécanique au mouvement. C'est le cas notamment lorsque la dispersion des individus est fortement limitée, par le coût lié à la dispersion ou par une limitation du nombre de sites vers lesquels émigrer. Les modèles de populations visqueuses considèrent l'espace comme explicitement structuré, au sens où ils intègrent une notion de distance. L'analyse des dynamiques évolutives des ces modèles <sup>10</sup> se révèle assez complexe à entreprendre et repose ultimement sur une approximation par clôture des moments spatiaux (LION, 2016), dont l'approximation par paires est l'exemple le plus représenté (MATSUDA et al., 1992). Ces modèles ont permis de mettre en lumière les processus spatiaux à l'œuvre au cours de l'évolution. On y considère généralement la valeur sélective d'un mutant apparaissant de novo dans une population monomorphe résidente. Dans le cas non-spatial, parce que le mutant est initialement rare, l'ensemble de ses interactions a lieu avec des individus résidents. La présence d'une structure visqueuse oblige toutefois à tenir compte des interactions entre les individus mutants. En effet, lorsque

<sup>9.</sup> pour une brève rétrospective de la controverse, se référer à : (IBANEZ, 2024; KRAMER & MEUNIER, 2016; LEHMANN et al., 2007; TRAULSEN & NOWAK, 2006).

<sup>10.</sup> qui est le plus souvent réalisée aux moyens de la dynamique adaptative (GERITZ et al., 1998), plus amplement décrite dans une seconde partie.

la reproduction est essentiellement locale, un mutant peut être à la fois globalement rare et localement abondant. Au cours de leur croissance initiale, les individus mutants forment alors généralement des groupes (ou agrégats) et l'invasion du phénotype mutant à l'échelle de la population globale dépend alors des propriétés des ces groupes (van BAALEN & RAND, 1998). Parce que la reproduction est soumise à une phénomène d'échelle (i.e. les individus se reproduisent localement), les interactions ont lieu de façon privilégiée entre individus apparentés et l'invasion dépend alors de la croissance du groupe en tant qu'unité. Cet exemple illustre l'interdépendance entre structure de groupe et structure d'apparentement et en fait une propriété émergente des modèles spatiaux. Plus généralement, lorsque la dispersion est limitée et que les interactions sont locales, groupe et apparentement sont les deux faces d'une même pièce (LEHMANN et al., 2007; LION et al., 2011).

#### Épidémiologie évolutive des populations spatialement structurées

L'étude des comportements altruistes n'est pas sans lien direct avec l'épidémiologie évolutive. De façon assez générale dans une population structurée, tout comportement individuel ayant un effet sur autrui peut engendrer de l'"égoïsme" ou de l'"altruisme". Cet effet peut être direct ou agir sur les autres individus en modifiant la quantité de ressources à leur disposition. En ce sens, le niveau d'exploitation des hôtes par les parasites peut être considéré comme un trait social (LION & BOOTS, 2010), de même que la dispersion (LEHMANN & ROUSSET, 2010) ou les stratégies de défense des hôtes (**dÃl'barre2012**).

Au cours des vingt dernières années, de nombreux travaux d'épidémiologie se sont intéressés à l'évolution des interactions hôte-parasite dans des populations visqueuses. Un bon nombre d'entre eux se sont consacrés à l'étude de la virulence des parasites (HARAGUCHI & SASAKI, 2000; KAMO & BOOTS, 2006; LION & BOOTS, 2010) et il s'en dégage comme résultat général que les parasites devraient être "prudents" (i.e. moins virulents) dans un contexte spatial (CRESSLER et al., 2016). Cette prudence est une conséquence directe de la structure spatiale et du phénomène d'agrégation des mutants apparaissant par mutation de novo. L'agrégation de ces mutants induit la présence d'une structure génétique (car les individus apparentés sont proches dans l'espace), démographique (à travers le niveau d'occupation des sites locaux) mais également épidémiologique (à travers les densités locales d'hôtes disponibles ou indisponibles). Cette structure particulière peut être interprétée en termes de sélection de parentèle et de sélection de comportements altruistes chez les parasites (WILD et al., 2009). La prudence émerge donc comme une stratégie efficace d'exploitation d'une réserve d'hôtes locale, qui si elle venait à être épuisée trop rapidement, affecterait négativement la valeur sélective des mutants (LION & van BAALEN, 2008; MESSINGER & OSTLING, 2009), soit par des mécanismes démographiques (si la mort des

hôtes laisse un espace vide que le parasite ne peut coloniser) ou épidémiologiques (si un individu infecté est entouré d'individus eux aussi infectés).

Ce résultat général a plusieurs conséquences. Tout d'abord, il existe un compromis entre la capacité compétitive (transmission à de nouveaux hôtes) et la persistance (maintien de conditions locales telles que la transmission soit pérenne) (KEELING, 2000; MESSINGER & OSTLING, 2009). Ensuite, tout phénomène qui permettrait d'outrepasser la contrainte liée à l'agrégation devrait favoriser la virulence. En particulier, HARAGUCHI & SASAKI (2000) et LION & BOOTS (2010) ont montré que la virulence des parasites pouvait être maximale (et supérieure à celle d'une population "bien mélangée") pour des niveaux intermédiaires de dispersion des parasites . Un tel résultat a également été constaté dans d'autres modèles (plus rares) considérant l'évolution de la virulence en métapopulation (JESSE, 2012).

Un autre apport des modèles de métapopulations appliqués à l'évolution de la virulence réside une fois encore dans la décomposition du gradient de sélection. Le modèle proposé par FERDY (2009) montre par exemple que la structure spatiale induit des pressions de sélection conflictuelles entre échelles spatiales. Leur décomposition des forces de sélection montre l'existence de forces identiques à celles d'une population non structurée (intra-site) ainsi que d'autres forces directement issues de la structure spatiale (inter-sites).

L'existence de pressions de sélection conflictuelles entre différentes échelles spatiales a également motivé les travaux sur l'évolution des parasites dans un contexte d'infections multiples (ALIZON & van BAALEN, 2008; MIDEO et al., 2008). La possibilité de rétroactions réciproques entre les dynamiques de multiples parasites colonisant un hôte et celle de leur transmission dans la population générale a justifié l'utilisation de modèles emboîtés (multi-échelles) pour étudier l'évolution des interactions hôte-parasite (MIDEO et al., 2008). Un résultat général des travaux sur l'évolution de la virulence dans un contexte d'infections multiples est que le sens de la sélection dépend à la fois du degré d'apparentement entre les parasites et de l'interaction entre les individus. Si les individus interagissent majoritairement par la compétition et lorsque la virulence est corrélée avec la vitesse de réplication, les infections multiples favorisent généralement la virulence (NOWAK & MAY, 1994), d'autant plus que la compétition entre non-apparentés est forte (MOSQUERA & ADLER, 1998; van BAALEN & SABELIS, 1995a). A l'inverse, si les individus peuvent présenter des comportements de coopération (ALIZON & LION, 2011), alors la virulence devrait être favorisée par l'apparentement entre individus.

Enfin, la sélection de parentèle permet également d'expliquer les déterminants de l'évolution des traits des hôtes (LION & GANDON, 2015). Lorsque ces derniers se reproduisent localement, la sélection favorise généralement les traits de résistance ( le risque de se voir transmettre l'infection), car la réduction de la transmission bénéficie indirectement aux apparentés voisins (**dÃl'barre2012**; BEST et al., 2011). Une hausse de la mortalité suite à l'infection (ou "suicide altruiste") peut également être favorisée par la sélection comme une stratégie adaptative de l'hôte dans un contexte spatial. C'est en particulier le cas lorsque les hôtes infectés ne contribuent pas à la démographie, car le "suicide altruiste"réduit les opportunités de transmission du parasite tout en limitant la saturation du nombre d'habitats occupés (**dÃl'barre2012**; LION & GANDON, 2015).

#### 1.5 Organisation de la thèse

L'objectif principal de la thèse a été de développer d'une série de modèles théoriques visant à explorer les dynamiques écologiques et évolutives des interactions entre hôtes et parasites. On s'intéresse au cours des différents chapitres à des interactions variées incluant diverses échelles spatiales.

La chapitre 2 se veut être en quelque sorte une poursuite de l'introduction et présente à travers l'histoire des mathématiques appliquées à l'épidémiologie évolutive les principaux outils d'analyse utilisés dans les chapitres suivants, qui constituent le corps de la thèse. Afin de rendre ce travail compréhensible par la majorité, chacun des outils est illustré par des modèles simples et réinscrits dans un contexte historique particulier. Ce choix contextuel permet de souligner l'intérêt de la modélisation en épidémiologie évolutive, comme outil de compréhension et de prédiction.

Le chapitre 3 présente un modèle de coinfections, où une population d'hôtes homogène est perçue comme un ensemble de sites interconnectés par des populations de parasites. Dans ce contexte, on étudie la coévolution à long terme de la virulence des parasites et de la résistance des hôtes. La dynamique intra-hôte y est prise en compte de façon explicite, de sorte que l'ensemble des traits épidémiologiques (transmission, virulence) peut être perçu comme le résultat d'une interaction entre le phénotype de l'hôte et celui du parasite.

Le chapitre 4 présente un modèle d'évolution de la virulence des parasites dans une métapopulation d'hôtes. On considère la dynamique de colonisationextinction d'habitats comprenant entièrement des individus susceptibles ou un mélange d'individus susceptibles ou infectés. En explicitant les dynamiques locales, on y explore comment différents régimes de compétition-colonisation affectent les prédictions classiques sur l'évolution de la virulence parasitaire et on compare les prédictions analytiques à celles d'un modèle de simulations stochastiques relaxant certaines hypothèses du modèle analytique.

Le chapitre 5 présente un travail qui est le fruit d'une collaboration avec Giacomo Zilio, Oliver Kaltz et Jhelam Deshpande, membres de l'équipe "Équipe Évolution expérimentale des communautés" de l'institut des sciences de l'évolution de Montpellier (ISEM). A l'aide d'un modèle de simulation stochastique simulant la dynamique d'infection sur des paysages linéaires, on cherche à mettre en lumière par des outils statistiques les principaux traits (virulence, réplication, transmission) déterminant la variation des caractéristiques épidémiques (prévalence, vitesse de propagation dans l'espace).

Ce travail est clos par une synthèse générale des résultats issus des chapitres précédents et ouvrira la voie vers un ensemble de travaux ultérieurs. Certains de ces travaux ont d'ores et déjà été initiés et sont intégrés à la thèse en tant qu'annexes faisant suite à la discussion générale. On y présente diverses extensions possibles pour le modèle du chapitre 4. Dans un premier temps, on y montre une tentative de développement du modèle analytique pour la prise en compte de la dispersion des hôtes comme d'un trait évolutif. Par la suite, on inclut à ce supplément une extension du modèle pour la dispersion différenciée des hôtes infectés et susceptibles, puis une autre décrivant le cas où la dispersion des hôtes est un trait contrôlé par le pathogène. Les extensions réalisées par l'étude du modèle de simulations stochastiques introduit dans le chapitre 4 sont issues du travail réalisé par Grégoire Azé lors de son stage de master 2, sous la tutelle de François Massol et moi même.

**Chapitre 2** 

# Ain't No Rest for the Wicked : Histoire et aspects méthodologiques de la modélisation en épidémiologie évolutive

Cette partie a pour objectif de dresser un portrait des principales méthodes et techniques d'analyse utilisées tout au long de l'élaboration de la thèse. L'idée générale est de dépeindre un paysage introductif de différents concepts utilisés en modélisation et plus précisément en épidémiologie et évolution théoriques<sup>1</sup>. Il semble également pertinent de montrer comment ces concepts émergent de réalités concrètes et observables. Les méthodes déployées sont donc remises dans un double cadre historique. D'abord, le cadre historique des développements théoriques de l'épidémiologie évolutive, qui est l'objet fondamental de la thèse. Ensuite, dans le cadre de l'Histoire et plus précisément celle d'épidémies que l'Humanité a connues au cours des derniers siècles.

Chaque section présente donc un contexte historique particulier et y associe une question biologique. Ces questions seront ensuite traitées aussi simplement que possible d'un point de vue théorique. Parce que certains des développements techniques utilisés dans les chapitres suivants peuvent se révéler indigestes pour le lecteur non-aguerri, on illustrera les différents exemples par des "modèles-jouets". Ces modèles, dont la complexité biologique est certes quelque peu limitée, ont tout de même pour atout la simplicité mathématique et la qualité illustrative.

Réinsérer les méthodes mathématiques en épidémiologie évolutive dans un cadre factuel a également pour avantage de faire connaître l'éventail des rôles de la modélisation. Car le rôle de la théorie n'est pas simplement de confirmer des résultats qu'on aurait déjà observés, mais également d'interpréter et discerner des mécanismes, voire formuler des hypothèses testables sur les systèmes naturels lorsqu'ils sont placés dans des conditions qu'on n'aurait pas encore observées<sup>2</sup>.

#### Encadré A. Sur la modélisation mathématique

#### Qu'est-ce qu'un modèle?

On peut définir généralement un modèle comme un outil de simplification, permettant la description d'un phénomène observable à une échelle réduite. La recherche en biologie (au sens large du terme) repose en grande partie sur l'utilisation de modèles. Il est par exemple possible de voir dans l'expérimentation *in vitro* ou *in vivo* une modélisation de la réalité. On peut citer par exemple l'étude du mécanisme d'action d'un composé (phénomène observable) sur les membranes cellulaires d'un animal, avec une réduction d'échelle qui s'opère

<sup>1.</sup> À ce titre, le lecteur intéressé pourra par l'apprentissage de la modélisation mathématique appliquée à la biologie et à l'épidémiologie pourra se diriger vers deux excellents ouvrages donnant de nombreuses clés de compréhension et exemples d'application (KEELING & ROHANI, 2011; OTTO & DAY, 2011)

<sup>2.</sup> ce qui, dans un contexte de changement climatique global, peut s'avérer d'une remarquable utilité.

de l'organisme vivant dans une population naturelle vers l'organisme de laboratoire ou encore vers la lignée de cellules dans leur milieu de culture.

Un modèle mathématique traduit également un phénomène observable. Cela étant, un modèle mathématique est nécessairement faux, puisqu'il est par essence une simplification de la réalité. Et comme tout autre modèle il peut se révéler utile, puisque capable de décrire des lois générales en faisant abstraction d'éléments non pertinents. Un modèle est, en somme, une représentation suffisamment peu fausse pour ne pas être complètement inutile. À noter que le plus faux des modèles (celui dont les prédictions ne seraient jamais valides) demeure utile, car il nous enseigne que les hypothèses utilisées pour sa construction ne sont pas celles qui permettraient de décrire le réel.

Les modèles mathématiques décrivent généralement le comportement de systèmes physiques. Ces systèmes sont caractérisés par des **variables** (des quantités mobiles) et des **paramètres** (des quantités fixes). La description du comportement d'une variable en réponse à un changement temporel définit la **dynamique** du système, qui est l'objet d'étude principal des modèles. La force des modèles mathématiques réside dans leur maniabilité, offerte par les outils de construction et d'analyse issus des mathématiques.

#### À quoi sert un modèle?

Un modèle est généralement construit dans un but, lequel découle souvent d'une question. Le modèle sert donc fondamentalement à formuler des éléments de réponse à la question qui l'a engendré. Idéalement, on souhaiterait que le modèle construit soit à la fois simple, général et précis. En pratique, ces trois notions sont soumises à un compromis, de sorte que l'une ne peut être acquise que par des concessions sur les autres (KEELING & ROHANI, 2011 ; LEVINS, 1966). On construit généralement des modèles mathématiques afin de :

- Décrire un phénomène agissant à un certain niveau d'organisation à partir d'un autre niveau d'organisation, généralement inférieur.
- Estimer une quantité avec précision à partir d'un ensemble de données issues d'observations de la réalité.
- Sélectionner un sous-ensemble de facteurs déterminants d'un processus à partir d'un ensemble plus grand (c'est-à-dire réduire les dimensions d'un système en éliminant les facteurs de faible importance).
- Prédire le comportement d'un système connu dans des conditions inconnues.

Un modèle mathématique n'a en revanche pas pour but de décrire à la perfection, ni de se substituer, à la réalité observable. La formulation de modèles théoriques découle généralement de l'observation de systèmes réels. Ces observations sont donc indispensables à la construction de modèles utiles. Une
fois ces modèles formulés, ils pourront alimenter la compréhension des observations et permettre la formulation de nouvelles hypothèses testables. Ainsi la modélisation mathématique est un outil majeur, en ce qu'elle permet par la complémentarité des approches d'étendre nos connaissances du monde.

# 2.1 Daniel Bernoulli et la variole, *ou l'analyse de sensibilité*

S'il fallait donner une date de naissance à l'épidémiologie mathématique, on pourrait estimer qu'elle vit le jour en 1760, à la suite des travaux du médecin et mathématicien suisse Daniel Bernoulli. A cette époque, les populations humaines d'Europe de l'Ouest sont sujettes à de violentes épidémies de variole, que l'on estime être à l'origine de 400 000 décès annuels (EYLER, 2003; RIEDEL, 2005; THÈVES et al., 2016). Cette maladie virale aujourd'hui déclarée éteinte, était à l'origine de pustules cutanées accompagnées de fièvre et s'avérait létale pour nombre de ses porteurs. L'inoculation (ou variolisation) était le moyen de prévention le plus répandu contre la variole. Cette pratique importée de la culture Ottomane par Lady M.W. Montagu (épouse de l'ambassadeur d'Angleterre chez les Ottomans) consistait à prélever du pus issu des pustules d'un individu infecté afin de l'injecter dans un sujet sain après incision dans l'épiderme. Bien qu'il semble que cette technique fut largement pratiquée en Asie et au Moyen-Orient (BRIMNES, 2004; DINC & ULMAN, 2007), elle fit en Europe l'objet de controverse, non seulement auprès des médecins de l'époque mais également de l'église catholique (BEHBEHANI, 1983). Le principal argument que nous retiendrons en défaveur de la variolisation concerne le risque de mortalité associé à la pratique.

Cette polémique relative à l'efficacité de l'inoculation est à l'origine du travail de D. Bernoulli, lequel se demandera dans son *Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir* (BERNOULLI & CHAPELLE, 2023) :

# "Quel serait l'état de l'humanité, si moyennant un certain nombre de victimes on pouvait lui procurer une exemption de la petite vérole (la variole) naturelle ?".

Bernoulli cherche donc à donner une représentation objective de l'avantage de la variolisation et se sert à ce titre de la modélisation mathématique, ainsi que de données issues de "tables de vie". Ces données concernent une cohorte de 1300 enfants nés la même année, dont on compte à la fin de chaque année le nombre de survivants. Il commence, avant toute chose, par donner la liste des ingrédients nécessaires à la formulation d'une réponse à sa question. Comme dans tout travail de modélisation, ces ingrédients reposent essentiellement sur une liste d'hypothèses ainsi que sur l'identification des paramètres qui serviront à formuler le modèle. Cet exemple étant donné à titre illustratif, on étudie un modèle très proche de celui initialement utilisé par Bernoulli, sans pour autant réitérer sa démarche avec exactitude. Ainsi, le modèle que nous allons formuler suppose que :

- Le risque de mourir de la variole lorsqu'on l'attrape (on notera ce risque α) est constant avec l'âge.
- Le risque de tomber malade de la variole (on notera ce risque  $\beta$ ) est constant avec l'âge.
- On n'attrape jamais la variole deux fois.

À ces hypothèses, on ajoute la définition des variables et paramètres qui serviront à formuler le modèle final :

- t, l'âge des individus.
- N, le nombre de survivants (malades ou non) ayant l'âge t.
- S, le nombre d'individus n'ayant jamais eu la variole (c'est-à-dire susceptibles de l'avoir) à l'âge t.
- $\mu$  le risque de mourir d'autre chose que de la variole à l'âge t.

L'objectif est tout d'abord d'exprimer les valeurs de S et N de façon générale.

Si l'on définit *dt* comme un petit intervalle d'âge, alors pendant cet intervalle, le nombre d'individus susceptibles nouvellement contaminés est  $\beta Sdt$ . De plus, si  $\alpha$  est la fraction d'individus atteints par la variole qui en meurent, alors le nombre d'individus qui contractent la variole et en meurent pendant *dt* est  $\beta \alpha Sdt$ . Enfin le nombre total d'individus qui meurent pendant l'intervalle *dt* est  $(\mu N + \beta \alpha S)dt$ . Si pendant l'intervalle *dt*, on souhaite décrire les changements dans les nombres de survivants *dN* et de survivants susceptibles *dS*, on obtient alors les **équations différentielles** suivantes (BACAËR, 2011) :

$$dS = -\beta S dt - \mu S dt$$
  
$$dN = -\mu N dt - \beta \alpha S dt$$
 (2.1)

À partir du système (2.1), on peut assez facilement résoudre l'équation pour S et obtenir une solution qui donne explicitement le nombre d'individus susceptibles pour tout âge t:

$$S = S_0 e^{-(\beta + \mu)t}$$
(2.2)

où  $S_0$  est le nombre initial d'individus susceptibles dans la population (qui dans notre cas est égal au nombre de nouveaux-nés de la cohorte  $N_0$ , car tous les enfants naissent sans avoir eu la variole auparavant).

Obtenir une solution pour *N* requiert une petite ruse. Pour cela, il faut tout d'abord exprimer la dynamique de la fréquence du nombre de susceptibles  $f = \frac{S}{N}$  comme suit :

$$\frac{df}{dt} = -\beta f + \beta \alpha f^2 \tag{2.3}$$

Il devient alors possible de résoudre cette équation. Il faut pour cela poser comme conditions aux limites qu'à la naissance t = 0, le nombre (total) de survivants est égal au nombre d'individus (*c'est-à-dire*  $S_0 = N_0$ ). Cela donne l'expression suivante pour le nombre total de survivants :

$$N = \alpha - (\alpha - 1)e^{\beta t}S \tag{2.4}$$

Ainsi puisque l'on connaît déjà S, on obtient pour tout âge *t* le nombre d'individus de la cohorte. Afin d'obtenir une quantité plus concrète (c'est-à-dire un nombre), il faut alors connaître les valeurs de  $\beta$ ,  $\alpha$  et  $S_0$ . D'après la table de vie utilisée par Bernoulli, on connaît de nombre de survivants chaque année *N*. Pour estimer  $\beta$  et  $\alpha$  il faudrait alors recueillir des données précises. Bernoulli paramétra son modèle conformément aux observations de l'époque (en France, tout du moins) et choisit  $\frac{1}{8}$  pour ces deux valeurs.

L'équation (2.4) ne permet pas encore de trancher quant à l'avantage de la variolisation. Pour ce faire, il faudrait connaître l'état d'une population (idéale) immunisée à la variole. Grâce à l'équation (2.4), on connaît l'état d'une population sujette à la variole. Si l'on reprend le système (2.1) en posant  $\beta = 0, \alpha = 0$ , on obtient une population dépourvue de variole (puisque pas de risque de tomber malade, ni d'en mourir). Le changement dans le nombre de survivants susceptibles de cette nouvelle population (notée *I* pour immunisée) est alors donné par :

$$dI = -\mu I dt \tag{2.5}$$

On sait également résoudre cette équation, qui nous donne le nombre de survivants à chaque âge *t*, dans une population où la variole serait absente :

$$I = I_0 e^{-\mu t} \tag{2.6}$$

où  $I_0$  est le nombre initial d'individus. Si l'on souhaite à présente connaître le gain (exprimé en nombre d'individus) lié à l'absence de variole dans la population, il est alors simplement donné par G = I - N. Intuitivement, il est facile de deviner qu'on doit avoir  $I \ge N$  pour tout âge t, puisque la mortalité liée à la maladie disparaît si personne n'est malade.

Supposons maintenant que l'inoculation procure une immunité dans une majorité de cas, mais puisse également avoir une chance de tuer. Cela vaudrait-il la peine de mettre en place des politiques publiques encourageant sa pratique? Admettons que lors de l'inoculation, chaque individu en meurt avec un risque v. Dans ses travaux, Bernoulli suppose que l'immunité acquise à la suite de l'inoculation perdure toute la vie, tandis que le risque de l'inoculation est ponctuel. Si l'on inocule une cohorte de nouveaux-nés dès l'instant de leur naissance et qu'il en meurt immédiatement une fraction v tandis qu'une fraction 1 - v devient une population "idéale" (c'est-à-dire dont la dynamique est donnée par l'équation 2.6), on aurait alors  $I_0 = (1 - v)S_0$ . Le gain lié à une inoculation risquée, pour tout âge t serait alors :

$$G = (1 - v)S_0 e^{-\mu t} - \left(\alpha + (v - \alpha)e^{\beta t}\right)S_0 e^{-(\beta + \mu)t}$$
(2.7)

*G* nous fournit ici un critère objectif pour évaluer l'intérêt de l'inoculation. En effet, si G = 0, alors inoculer ne présente aucun gain. A l'inverse, si G > 0 (ou respectivement G < 0), alors l'inoculation procure un gain (ou respectivement une perte) d'individus. Il faut noter que ce critère n'est pas celui retenu par Bernoulli pour statuer sur l'efficacité de l'inoculation. Dans son travail, il choisit l'espérance de vie et montra que si l'inoculation coûtait la vie à un individu sur 200, alors l'espérance de vie de la population augmenterait d'environ 3 ans si l'on inoculait les gens de façon systématique.

Bien que riche d'informations, l'équation (2.7) comporte de nombreuses quantités non évaluées qui peuvent compliquer son analyse. On peut, afin de la simplifier, utiliser les valeurs des paramètres estimés par Bernoulli. Ainsi, on pose  $\alpha = \frac{1}{8}, \beta = \frac{1}{8}$  et  $S_0 = 1300$ . Par souci de simplicité, on choisira également la valeur arbitraire de  $\mu = \frac{1}{10}$  et l'équation (2.7) devient alors :

$$G = \frac{1}{2}(-325)e^{-\frac{9t}{40}}\left((8v-1)e^{t/8}+1\right)$$
(2.8)

et ne comporte plus que deux inconnues. A partir de (2.8), on peut alors par exemple, aborder les questions suivantes :

Existe-t-il un risque v tel que l'inoculation ne soit jamais bénéfique?

- Comment évolue le gain à chaque âge avec le risque lié à l'inoculation?

Afin de répondre à la première question, il est nécessaire de déterminer quelle valeur de v conduit à avoir G < 0. On peut déterminer par le calcul que G est négatif dès lors que :

$$v > \frac{1}{8} \left( 1 - e^{-\frac{t}{8}} \right) \tag{2.9}$$

Le membre de droite de l'inéquation (2.9) est donc le risque initial v tel qu'on engendre un gain G négatif (c'est-à-dire une perte) à l'âge t. Il est alors facile de

déterminer graphiquement que le risque v tel qu'on n'ait jamais de gain positif est de  $v = \frac{1}{8}$  (fig. 2.1a).



FIGURE 2.1 – (A) Seuil de risque v lié à l'inoculation tel que le gain (exprimé en nombre d'invidus) lié à sa pratique soit nul (courbe pleine) en fonction de l'âge des individus, donné par l'équation (2.9). La ligne en points tillés correspond à  $v = \frac{1}{8}$  qui correspond au risque tel qu'il n'existe aucun gain lié à l'inoculation, quel que soit l'âge. (B) Sensibilité du gain *G* au risque initial de l'inoculation v, donné par l'équation (2.10).

Une manière d'envisager la seconde question pourrait être d'explorer comment une variation du risque initial v (que l'on notera  $\partial v$ ) est susceptible d'entraîner une variation du gain (notée  $\partial G$ ) à un âge donné. On dit alors qu'on cherche à déterminer la **sensibilité** de *G* au paramètre v. On peut obtenir cette information en dérivant l'équation (2.8) par rapport à v, ce qui donne :

$$\frac{\partial G}{\partial v} = -1300e^{-\frac{t}{10}} \tag{2.10}$$

où  $\frac{dG}{dv}$  s'interprète comme une mesure de sensibilité, au sens où il donne une indication sur l'intensité de la variation de *G* induite par la variation de *v*. La figure (2.1b) montre que la dérivée de *G* par rapport à *v* est généralement négative. Cela implique de façon assez évidente, qu'une augmentation du risque a pour conséquence de diminuer le gain. On observe également que la dérivée est d'autant moins négative que l'âge des individus est grand et ainsi qu'une variation dans le risque lié à l'inoculation aurait un impact plus grand sur les jeunes individus. Ce résultat n'est guère surprenant, car on considère ici la survie d'une cohorte. Asymptotiquement (si l'on considère les âges très avancés), le nombre de survivants devrait tendre vers 0, avec ou en l'absence de variole et l'effet du coût de l'inoculation devient alors ultimement indépendant des tailles des populations *I* et *N*. Au cours de ce travail de thèse, l'intégralité des modèles construits pour étudier les dynamiques écologiques des hôtes et pathogènes repose sur l'étude du comportement de systèmes d'équations différentielles. Par ailleurs, l'analyse de sensibilité y est utilisée à plusieurs reprises, notamment pour qualifier la dépendance de stratégies évolutives aux paramètres spécifiés dans les modèles (*cf.* chapitres 3-5). De plus, une analyse de sensibilité globale a également été utilisée lors d'un travail de collaboration avec O. Kaltz et G. Zilio (Isem, Montpellier). L'objectif de cette analyse (*cf.* chapitre 5) était de déterminer les principaux traits fonctionnels de lignées de parasites ayant des histoires évolutives contrastées impliqués dans les dynamiques épidémiologiques observées lors d'expérimentations.

## 2.2 La contagion pendant la grippe espagnole, *ou le modèle SIS*

Le 11 novembre 1918 signa la fin de la première guerre mondiale, revendiquant environ 18 millions de morts. Au printemps de la même année on déclarait en Espagne (restée neutre lors du conflit) l'apparition d'une épidémie un peu étrange, ressemblant à la grippe (TRILLA & DAER, 2008). Causant majoritairement quelques jours de fièvre ainsi que des symptômes gastro-intestinaux, cette grippe semblait à première vue peu dangereuse, bien que très contagieuse. Alors nommée "grippe espagnole", cette maladie finira par contaminer en des temps records presque un tiers de la population humaine (FLECKNOE et al., 2018), sévira à travers le monde entier jusqu'en 1920 (SAUNDERS-HASTINGS & KREWSKI, 2016) et causera la perte de jusqu'à 50 millions de vies humaines (JOHNSON & MUELLER, 2002), devenant alors l'une des pandémies les plus meurtrières de l'Histoire.

La compréhension des dynamiques épidémiques aux débuts du *XX<sup>e</sup>* siècle demeurait encore largement limitée. Or, une épidémie telle que celle de la grippe espagnole aura fait comprendre l'intérêt public de l'étude des facteurs impliqués dans l'apparition, la propagation et le déclin des agents infectieux. C'est ainsi que Sir Ronald Ross, alors prix Nobel de médecine pour la découverte de l'origine vectorielle du paludisme (transmis par le moustique *Anopheles* sp., GHFN, 1933), décrivit à l'aide d'un modèle d'équations différentielles la dynamique de contamination de l'homme par le moustique et par là même la transmission de la malaria (ROSS, 1910). En 1917, R. Ross et L. Hudson émirent l'hypothèse que lors d'une épidémie, l'élément infectant est vraisemblablement inconstant et qu'un changement dans la fréquence des infections pouvait être dû à l'action des organismes eux-mêmes (ROSS & HUDSON, 1917). Dix ans plus tard,

A.G. McKendrick et W. O. Kermack (le premier ayant cotoyé Ross durant sa carrière), proposèrent d'étudier par la modélisation les causes du caractère transitoire des épidémies. Il publièrent ainsi le modèle compartimental *SIR* (KERMACK & MCKENDRICK, 1927b) (pour *susceptible-infecté-remis*) rendu depuis célèbre par ses nombreuses applications et extensions (KEELING & ROHANI, 2011) et remis au goût du jour durant la pandémie de Covid-19 (MOHAJAN, 2022).

Afin de dresser un portrait d'ensemble du travail de modélisation réalisé par Kermack et McKendrick, on se propose d'étudier l'une des variantes de leur modèle où l'immunité est absente et où les individus qui guérissent deviennent à nouveau immédiatement susceptibles (modèle *S-I-S* pour susceptible-infecté-susceptible). On cherche ainsi à déterminer le comportement d'une épidémie causée par un micro-parasite dans une population homogène. Par micro-parasite, on entend ici un organisme internalisé par son hôte, se transmettant par contact et utilisant les ressources de ce dernier pour sa propre croissance. Plus précisément, on cherche à répondre à une des questions posées par Kermack et McKendrick :

# Une épidémie se termine t-elle lorsque tous les individus susceptibles ont été contaminés ?

Afin de formuler le modèle qui nous servira à répondre, nous posons les hypothèses suivantes :

- La population hôte est *homogène*, c'est-à-dire que tout individu hôte peut entrer en contact avec tout autre, avec la même probabilité.
- Les hôtes se reproduisent et ont un nombre de naissances constant appelé *b* et meurent "naturellement" (c'est-à-dire d'une autre cause que la maladie) à un taux μ.
- Le parasite stérilise temporairement son hôte, de sorte que les individus infectés ne se reproduisent pas.
- La transmission de la maladie se fait par contact direct entre les individus susceptibles et les individus infectés. Ces contacts infectieux se produisent à un taux β.
- Lorsqu'un hôte tombe malade, il le reste jusqu'à ce qu'il en meure ou qu'il guérisse. La mortalité liée à la maladie (que l'on appellera virulence du parasite) se produit à un taux *α*, la guérison à un taux *γ*.
- Lorsqu'un individu infecté guérit, il redevient immédiatement susceptible d'être infecté à nouveau. Autrement dit, toute forme d'immunité à long terme est impossible.

Pour décrire l'état d'une population soumise à une épidémie, il est nécessaire de discriminer les individus selon leur état clinique. On appelle alors *S* la souspopulation d'hôtes susceptibles et *I* la sous-population d'hôtes infectés.

Si l'on considère à présent un petit intervalle de temps dt, on peut alors décrire les changements dans les nombres d'individus sains (notés dS) et infectés (notés



FIGURE 2.2 – Diagramme de flux décrivant la dynamique du système (2.11)

*dI*). Le changement démographique (morts et naissances) des hôtes sains pendant *dt* est donné par *bdt* –  $\mu$ *Sdt*. Pendant ce même intervalle de temps le nombre d'individus *S* infectés est  $\beta$ *SIdt*. Ce nombre est proportionnel au nombre d'individus susceptibles, au nombre d'individus infectés et au taux de contact entre les individus de ces deux populations. Ces individus transitent alors de la population *S* vers la population *I*. De la même manière, le nombre d'individus qui cessent d'être infectés, parce qu'ils meurent ou guérissent est  $(\mu + \gamma + \alpha)Idt$ . Les individus qui guérissent ( $\gamma Idt$ ) transitent, eux, de la population *I* vers la population *S*. Si l'on considère à présent l'ensemble de ces évènements, on obtient le système d'équations différentielles suivant :

$$\frac{dS}{dt} = b - \mu S - \beta SI + \gamma I$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\mu + \alpha + \gamma)I$$
(2.11)

Le système (2.11) peut être alternativement représenté sous la forme d'un diagramme de flux, dont un exemple est donné en figure (2.2). Bien que décrivant une succession d'évènements relativement simples, résoudre le système (2.11) en une forme explicite est impossible. Il est toutefois possible de le résoudre numériquement (fig. 2.3).

La dynamique du système montre alors les populations S et I en fonction du temps. On observe que l'épidémie (c'est-à-dire le nombre d'infectés) connaît un pic vers t = 2, après quoi le nombre d'infectés diminue. Si l'on définit l'épidémie comme le pic transitoire d'individus infectés dans la population, on peut à l'aide d'une simple étude graphique répondre simplement à la question posée. En effet, la fin du pic épidémique observé ne correspond aucunement à une densité de susceptibles nulle. Il est toutefois intéressant d'observer que sur le long terme,

le nombre d'infectés semble se stabiliser autour d'une valeur constante  $\approx 150$ , indiquant que sur le temps long, la maladie atteint un état *endémique*.



FIGURE 2.3 – Nombre d'individus susceptibles et infectés en fonction du temps issu de la résolution du système (2.11) avec les valeurs de paramètres suivantes :  $b = 80, \mu = 0.2, \beta = 0.01, \alpha = 0.2, \gamma = 0.5.$ 

Le modèle *SIS* est une des pierres angulaires du présent travail de thèse. On a ici utilisé une version légèrement simplifiée du modèle utilisé dans l'ensemble des chapitres et ce à titre illustratif. Au cours des chapitres à suivre, ce modèle sera utilisé dans un premier temps pour décrire la dynamique inter-hôtes d'une population fragmentée de parasites (*cf.* chapitre 3). Par la suite, lorsque l'on décrira la dynamique d'une population "régionale" d'hôtes subdivisée en plusieurs localités (*cf. chapitres* 4-5), le modèle *SIS* sera alors utilisé pour décrire la dynamique interne à chaque localité.

# **2.3** L'émergence de la grippe espagnole, *ou le R*<sub>0</sub> *d'une épidémie*

Selon toute vraisemblance, la 'grippe espagnole' de 1918 n'a d'espagnole que le nom. Bien que son origine géographique précise reste encore inconnue, aucune des hypothèses concurrentes pour déterminer son lieu d'émergence ne fait mention de l'Espagne. En revanche, il est relativement certain que c'est l'Espagne qui fut la première nation à signaler l'existence de la grippe dans ses médias d'informations (TRILLA & DAER, 2008). Cela peut être la conséquence de son statut de neutralité pendant la guerre, les autres pays préférant mentionner dans les journaux des nouvelles qui étaient de nature à rasséréner les troupes comme les populations civiles (NICKOL & KINDRACHUK, 2019). On suppose aujourd'hui trois origines possibles à l'épidémie de grippe espagnole qui déferla sur l'Europe. En premier lieu, la grippe espagnole pourrait provenir de l'Europe elle-même (on rapportait des cas de maladies respiratoires dans les camps militaires de France et de Grande-Bretagne, (HUMPHRIES, 2014)). Une deuxième hypothèse postule qu'elle aurait pu émerger d'Amérique du nord, où des soldats infectés auraient traversé l'Atlantique et importé la maladie en allant soutenir les opérations alliées (NICKOL & KINDRACHUK, 2019). Enfin, il est également possible qu'elle ait été importé au Royaume-Uni depuis la Chine, après la création des *CLC* ou corps de travailleurs chinois, une force non combattante destinée à aider à maintenir l'effort de guerre au sein des populations civiles (HUMPHRIES, 2014). Si l'investigation quant à l'origine géographique de la grippe espagnole a suscité autant d'intérêt, c'est parce qu'aujourd'hui encore la question des facteurs d'émergence de nouvelles épidémies est d'un intérêt crucial pour la prévention et la gestion en santé publique. Dans le cas de la grippe espagnole on peut, par exemple, poser la question suivante :

### Si un parasite était importé par un unique individu dans une population entièrement susceptible, pourrait-il conduire à une épidémie ?

Le modèle *SIS* précédemment présenté (eq. 2.11) peut aider à répondre à cette question.

Imaginons une population d'hôtes entièrement susceptibles, dont la dynamique est gouvernée par notre précédent modèle (2.11). On peut dans un premier temps se demander ce qu'il adviendrait d'une telle population si on l'observait pendant un temps très long (virtuellement infini). Puisque cette population est exempte de parasites (c'est-à-dire I = 0), sa dynamique est alors complètement décrite par :

$$\frac{dS}{dt} = b - \mu S \tag{2.12}$$

Il est possible d'obtenir une solution explicite pour cette équation, qui est :

$$S(t) = \frac{b}{\mu} (1 - e^{-\mu t}) + S_0 e^{-\mu t}$$
(2.13)

où  $S_0$  désigne le nombre d'individus susceptibles au temps t = 0. On peut alors visualiser graphiquement la solution sur la figure (2.4) et on observe ainsi que la population susceptible croît jusqu'à atteindre un état d'équilibre.

Même lorsqu'il est impossible d'obtenir une solution pour une équation<sup>3</sup>, on peut souvent déterminer analytiquement son comportement à long terme. Supposons que le système (2.12) tende à se stabiliser autour d'un point d'équilibre

<sup>3.</sup> ce qui est en réalité souvent le cas. Les équations différentielles pour lesquelles ont connaît la solution explicite sont généralement rares, parfois simplistes et présentent souvent un intérêt limité. L'existence et l'unicité de solutions pour les équations différentielles sont données par les conditions du théorème de Cauchy-Lipschitz, dont le traitement est ici volontairement passé sous silence par souci de simplicité.



FIGURE 2.4 – Nombre de susceptibles en fonction du temps obtenue par résolution du système (2.12) pour les valeurs de paramètres suivantes :  $b = 80, \mu = 0.5, S_0 = 1$ 

fixe<sup>4</sup>, ce dernier peut alors être déterminé par le calcul. Un point d'équilibre doit ici être pensé comme un état invariant, c'est-à-dire que si l'on observe le système dans un état *E* à un instant *t*, alors il sera également dans l'état *E* à l'instant t + dt, quel que soit *dt*. Puisqu'à l'équilibre, entre *t* et t + dt on n'observe aucune transition d'état, cela implique que le système (2.12), pris à l'équilibre, vérifie dS = 0. On peut déterminer (après un peu d'algèbre) qu'il existe un équilibre qui correspond à l'état où

$$S^* = \frac{b}{\mu} \tag{2.14}$$

qui correspond à la taille que la population peut atteindre compte tenu de ses "paramètres vitaux" b et  $\mu$ . On note généralement cet équilibre DFE pour diseasefree equilibrium ou équilibre sans maladie.

Considérons à présent une population d'hôtes qui se trouve précisément à cet équilibre sans maladie et introduisons un individu infecté unique. On cherche alors à déterminer les conditions telles qu'une épidémie se déclenche. A ce titre, le plus naïf des observateurs pourra remarquer que la propagation épidémique n'aura lieu que si et seulement si, le nombre d'infectés est au moins initialement croissant. Si l'on suppose que lors de l'introduction de l'individu infecté, la population d'hôtes susceptibles  $S^*$  est suffisamment grande, la production par unité de temps de nouveaux infectés par un infecté initial (que l'on notera *F*), est alors bien décrite par  $\beta S^*$ . Pendant ce même temps, le taux de "sortie" de l'infection par la guérison ou la mort (que l'on notera *V*), est alors donné par  $\mu + \gamma + \alpha$ . Le taux de croissance du nombre d'infectés peu de temps après l'invasion (c'est-à-dire autour du DFE) est alors donné par :

<sup>4.</sup> Nous passons ici sous silence le fait que le comportement asymptotique des systèmes dynamiques n'est pas nécessairement décrit par un point fixe, mais par une variété d'attracteurs. Le lecteur intéressé pourra se référer à STROGATZ (2018). Le modèle proie-prédateur de LOTKA (1920), par exemple, peut voir son comportement asymptotique décrit par un cycle limite induisant des oscillations entretenues dans les nombres de proies et de leur prédateur.

$$r_0 = \beta S^* - (\mu + \gamma + \alpha) = F - V$$
 (2.15)

On en déduit que l'épidémie croît initialement si  $r_0 > 0$  ou alternativement :

$$R_0 = \frac{\beta S^*}{(\mu + \gamma + \alpha)} = FV^{-1} > 1$$
(2.16)

L'équation (2.16) décrit une quantité célèbre en épidémiologie, le *nombre de reproduction de base*. Initialement introduite sous une forme générale dans les travaux de LOTKA (1925), elle devint par la suite popularisée en épidémiologie suite aux travaux fondateurs d'ANDERSON & MAY (1981) et largement utilisée pour caractériser les dynamiques épidémiques de ces dernières années (GUERRA et al., 2017; KE et al., 2021; MARCON et al., 2019). Le  $R_0$  désigne le nombre moyen d'infections secondaires engendrées par un infecté initial dans une population entièrement susceptible. Il est le produit d'une production d'individus infectés par unité de temps ( $\beta S^*$ ) et d'une "espérance de vie" ou période infectieuse <sup>5</sup>  $\frac{1}{\alpha+\mu+\gamma}$ .

Il apparaît clairement ici que l'émergence d'une épidémie dépend à la fois de caractéristiques des hôtes (notamment démographiques à travers  $S^*$  et  $\mu$ ), mais également du parasite à travers son infectivité  $\beta$  et sa virulence  $\alpha$ . Évidemment, ces caractéristiques varient dans les milieux naturels, en fonction de l'espèce considérée, mais également de variables environnementales influant sur la croissance des hôtes (par exemple la quantité de ressources disponibles, la présence de prédateurs). La condition  $R_0 > 1$  procure une interprétation claire et intuitive des conditions permettant l'émergence d'une épidémie : le parasite doit en moyenne infecter plus d'un individu pendant le temps où il occupe son hôte.

Le calcul du  $R_0$ , bien que facilement réalisable dans notre modèle-exemple, se révèle plus difficile dès lors qu'on considère des cas plus complexes. Une méthode générale permettant son obtention a été proposée par DIEKMANN et al. (1990) et repose sur le *théorème de la génération suivante*, dont une illustration est fournie dans l'encadré B.

#### Encadré B. Sur le théorème de la génération suivante.

Considérons une version étendue du modèle (2.11). Supposons par exemple, que lorsqu'un individu susceptible est infecté, il est possible qu'il qu'il ne montre jamais aucun symptôme avec une probabilité  $\rho$ . En ce cas, il serait contaminant mais ne subirait pas les effets délétères liés au parasite. On définit alors une

<sup>5.</sup> avec l'hypothèse faite ici que le temps d'attente entre les évènements suit une loi exponentielle

nouvelle classe d'individus infectés (appelée *A* pour asymptomatiques). Le modèle étendu est alors décrit par le système d'équations suivant :

$$\frac{dS}{dt} = b - \mu S - \beta S(I + A) + \gamma (I + A)$$

$$\frac{dA}{dt} = \beta S \rho (I + A) - (\mu + \gamma) A$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S (1 - \rho) (I + A) - (\mu + \alpha + \gamma) I$$
(2.17)

On note tout d'abord qu'en l'absence de parasite, on a  $S^* = \frac{b}{\mu}$ , la densité de susceptibles à l'équilibre. Le sous-modèle issu de (2.17) ne contenant que les compartiments infectés peut s'écrire sous une forme matricielle dP = T.P où P est un vecteur de tailles de populations et T une matrice de transition donnée par :

$$T = \begin{pmatrix} \beta S \rho - (\mu + \gamma) & \beta S \rho \\ \beta S (1 - \rho) & \beta S (1 - \rho) - (\mu + \gamma + \alpha) \end{pmatrix}$$
(2.18)

Il est possible de décomposer *T* en deux matrices distinctes, l'une contenant les nouvelles infections générées au sein de chaque compartiment (notée matrice *F*), l'autre contenant les taux de sortie de l'infection au sein de chaque compartiment (notée matrice *V*). On aura ainsi T = F - V avec :

$$F = \begin{pmatrix} \beta S \rho & \beta S \rho \\ \beta S (1-\rho) & \beta S (1-\rho) \end{pmatrix} \quad \text{et} \quad V = \begin{pmatrix} \mu + \gamma & 0 \\ 0 & \alpha + \mu + \gamma \end{pmatrix}$$

Le théorème de la génération suivante peut alors être énoncé comme suit (DIEKMANN et al., 1990

HURFORD et al., 2010; VAN DEN DRIESSCHE & WATMOUGH, 2002) :

Pour toute décomposition matricielle de la forme T = F - V, où F est une matrice positive et V une matrice inversible dont les valeurs propres sont positives et dont l'inverse  $V^{-1}$  est aussi une matrice positive, alors :

$$R_0 = \lambda(F.V^{-1})$$

où  $\lambda$  est le rayon spectral (c'est-à-dire la valeur propre de plus grand module) de  $F.V^{-1}$ . Pour le modèle spécifié plus haut, on trouve ainsi :

$$R_0 = \frac{\beta S^* \rho}{\gamma + \mu} + \frac{\beta S^* (1 - \rho)}{\alpha + \gamma + \mu}$$
(2.19)

On note que lorsque ho=1,  $R_0$  peut être simplifié en

$$R_0 = \frac{\beta S^*}{\gamma + \mu} \tag{2.20}$$

ce qui correspond à un parasite dont les effets délétères sur l'hôte seraient nuls (c'est-à-dire que le parasite est un commensal). A l'inverse, lorsque  $\rho = 0$ , alors  $R_0$  est donné par l'équation (2.16). Il est alors facile de voir que pour  $\alpha > 0$  et  $0 < \rho < 1$ , on a

$$\frac{\beta S^*}{\gamma + \mu + \alpha} < R_0 < \frac{\beta S^*}{\gamma + \mu}$$
(2.21)

# 2.4 La virulence de la grippe espagnole, *ou la Dynamique adaptative*

Lorsque son apparition fut rapportée pour la première fois en Espagne, la grippe de 1918 était décrite comme une maladie au fort potentiel contagieux, mais peu sévère (TRILLA & DAER, 2008). On estime que deux ans plus tard, le nombre de décès qu'elle avait engendrés atteignait près de 50 millions<sup>6</sup> (JOHNSON & MUELLER, 2002). Difficile, à première vue, de ne pas y voir une sévère contradiction. Pour autant, on sait aujourd'hui que trois vagues épidémiques distinctes sont survenues entre 1918 et 1919 et que la plus grande part de la mortalité eut lieu durant la seconde vague, soit environ entre novembre 1918 et janvier 1919 (NICKOL & KINDRACHUK, 2019). Il est possible d'expliquer ce changement dans la létalité de la maladie par un changement dans les caractéristiques (ou traits) de la souche infectante. De tels changements auront pu apparaître de novo, c'està-dire à l'issue d'évènements de mutation depuis une souche "ancestrale" ayant causé la vague épidémique précédente. L'idée que les agents infectieux soient soumis aux lois de l'évolution avait alors déjà fait son chemin depuis la publication de "L'origine des espèces" et l'essor de la théorie des germes (HAMER, 1906). Ainsi, il est possible que si la seconde vague de grippe espagnole fut bien plus meurtrière que la première, c'est parce que la souche qui en était responsable<sup>7</sup> était plus virulente. On voit alors tout l'intérêt de l'étude de l'évolution en épidémiologie. S'il était dans une certaine mesure possible de déterminer les conditions d'émergence de nouvelles souches, voire de prédire par l'étude des forces évolutives à l'œuvre, les variations des traits des souches infectantes, on

<sup>6.</sup> ce qui relativement à la taille de la population humaine de l'époque, correspond très approximativement à 1 mort par tranche de 30 humains, soit environ 2.5 fois le nombre de morts causés par la première guerre.

<sup>7.</sup> Du moins majoritairement responsable, il est fort probable que plusieurs souches aient coexisté au sein de chacune des vagues épidémiques.

pourrait alors identifier des leviers de contrôle et limiter le préjudice causé par les épidémies. Si la mutation *de novo* induit l'existence de variabilité dans les traits des parasites, cela n'implique pas pour autant que tout changement sera sélectionné d'un point de vue évolutif. Afin qu'un changement de trait soit sélectionné il doit contribuer positivement à la *valeur sélective* (que l'on peut définir au sens large comme le succès reproducteur d'une entité dans un environnement donné) de l'individu qui le porte. On peut alors poser la question suivante :

Supposons une population d'hôtes infectée par une espèce de parasite endémique et dont tous les individus sont génétiquement identiques. Introduisons dans cette population un parasite unique et génétiquement différent par mutation. Quelles seraient les conditions telles que ce nouveau parasite puisse envahir et remplacer le parasite déjà en place ?

À partir de l'étude du système (2.11), il est possible de dégager des éléments de réponse. Pour ce faire, il est tout d'abord nécessaire de déterminer les conditions telles qu'il existe, pour la population décrite par ce système, un équilibre endémique de la maladie. Pour qu'un tel équilibre existe, il est nécessaire de trouver un couple de valeurs  $\tilde{S}$  et  $\tilde{I}$  vérifiant simultanément  $\frac{dS}{dt} = 0$  et  $\frac{dI}{dt} = 0$ . Après un peu d'algèbre, on obtient facilement

$$\tilde{S} = \frac{\alpha + \gamma + \mu}{\beta}$$
 et  $\tilde{I} = \frac{b\beta - \mu(\alpha + \gamma + \mu)}{\beta(\alpha + \mu)}$  (2.22)

Pour considérer l'équilibre (2.22) comme un véritable équilibre endémique, il faut que ce dernier soit biologiquement faisable (c'est-à-dire on doit avoir  $\tilde{I}$  et  $\tilde{S} >$ 0). La résolution de ces inéquations peut montrer que l'équilibre endémique est faisable dès lors que  $R_0 > 1$ . Il est par ailleurs utile de remarquer qu'à partir de (2.22) et de l'expression de  $R_0$  donnée en (2.16), on peut écrire :

$$\tilde{S} = \frac{S^*}{R_0} \tag{2.23}$$

Considérons à présent que la **virulence** du parasite ( $\alpha$ ), est un trait soumis à l'évolution. Afin d'étudier l'évolution de la virulence dans notre modèle, on pose également les hypothèses suivantes :

- Les parasites qui se reproduisent en infectant de nouveaux hôtes ont généralement des descendants qui leur sont phénotypiquement identiques.
   La dynamique de population de ces parasites converge vers un équilibre endémique, tel que donné par (2.22).
- En de rares cas, un évènement de mutation peut se produire. Un parasite ayant une virulence *α*<sub>1</sub> donnera naissance à un parasite ayant une virulence *α*<sub>2</sub> ≠ *α*<sub>1</sub>. Ces mutations sont présumées de faible effet, c'est-à-dire qu'on a toujours *α*<sub>1</sub> suffisamment proche de *α*<sub>2</sub>.

— Lorsqu'un évènement de mutation survient, alors les populations d'hôtes et de parasites atteignent leur nouvel équilibre endémique avant qu'une nouvelle mutation ne survienne. Autrement dit, l'échelle de temps de l'évolution est plus lente que l'échelle de temps de la démographie et de l'épidémiologie.

Ces hypothèses posent le cadre de la **dynamique adaptative**<sup>8</sup> (ESHEL, 1983; GERITZ et al., 1998; HOFBAUER et al., 1979; METZ et al., 1995). Ce cadre de travail permet l'étude de l'évolution à long terme des traits individuels, en supposant principalement que l'évolution est un processus qui agit par une succession discontinue d'évènements de mutation-substitution.

On cherche alors à décrire l'évolution à long terme de la virulence dans notre modèle. Imaginons une population d'hôtes infectés par un parasite résident, ayant une virulence  $\alpha_r$ . A son équilibre endémique, on appelle alors  $\tilde{I}_r$  le nombre d'individus infectés. Par ailleurs, la présence du parasite détermine également certaines conditions environnementales, telles que la quantité d'individus susceptibles  $\tilde{S}_r$ , qui dépend de  $\alpha_r$  (*cf.* eq.2.22).

Introduisons dans cette population résidente un mutant unique, ayant une virulence  $\alpha_m \neq \alpha_r$ . On peut initialement décrire la dynamique du nombre d'individus infectés par la souche mutante *autour de l'équilibre endémique du résident* comme :

$$\frac{1}{I_m}\frac{\mathrm{d}I_m}{\mathrm{d}t} = \beta \tilde{S}_r - (\mu + \gamma + \alpha_m) \tag{2.24}$$

L'équation (2.24) décrit la croissance d'un mutant rare autour du point d'équilibre résident et son membre de droite est appelé *valeur sélective d'invasion*. Pour que le mutant envahisse la population résidente, son taux de croissance quand il est rare doit être positif (c'est-à-dire  $\frac{dI_m}{dt} > 0$ ), ce qui permet d'obtenir une condition explicite pour laquelle on a remplacement de la souche résidente par la souche mutante :

$$W(\alpha_r, \alpha_m) = \frac{\beta \tilde{S}_r}{(\mu + \gamma + \alpha_m)} > 1$$
(2.25)

que l'on peut ré-écrire en prenant  $R_{0m} = \frac{\beta S^*}{\mu + \gamma + \alpha_m}$  et  $\tilde{S}_r = \frac{S^*}{R_{0r}}$ :

$$R_{0m} > R_{0r}$$
 (2.26)

<sup>8.</sup> Le lecteur intéressé par l'apprentissage de la dynamique adaptative pourra se référer à DIEKMANN et al. (2004), qui fournit un traitement complet, rigoureux et illustré par des exemples issus de l'écologie.

La condition (2.26) fournit un explication claire sur les conditions d'invasion d'une population résidente par un mutant rare : le mutant ne peut envahir que si son  $R_0$  est supérieur à celui de la souche résidente. Si le phénotype mutant est capable d'envahir et en l'absence de nouvelle mutation, alors la population atteindra un nouvel équilibre endémique monomorphe, où le parasite mutant deviendra le nouveau résident (GERITZ et al., 2002).

Si l'on itère le processus d'invasion-substitution de nombreuses fois, on peut alors inférer les valeurs vers lesquelles la virulence du parasite devrait tendre. Puisque pour envahir, un mutant doit avoir un  $R_0$  supérieur à celui de la souche qu'il envahit, alors l'évolution devrait, sur le long terme, sélectionner un parasite tel que  $R_0$  soit amené vers son maximum. D'après l'expression du  $R_0$  donnée en (2.16), on peut observer que  $R_0$  est d'autant plus grand que  $\alpha$  est petit et que son maximum théorique correspondrait à  $\alpha = 0$ . Autrement dit, sur un temps infiniment long, le parasite considéré par notre modèle devrait tendre vers l'avirulence. Ce qui soulève ici une nouvelle question :

# *Si, toutes choses égales par ailleurs, la sélection devait pousser les parasites vers l'avirulence, alors pourquoi les parasites font-ils du mal à leurs hôtes ?*

On considérait autrefois le caractère virulent des parasites comme un état transitoire vers l'avirulence (ALIZON et al., 2009 ANDERSON & MAY, 1982). Il existe cependant une hypothèse alternative permettant d'expliquer le maintien du caractère virulent au cours des temps évolutifs. Celle-ci repose sur l'existence de compromis évolutifs (ou *trade-offs*), c'est-à-dire qu'il existerait une contrainte d'allocation entre différents traits des parasites. Le compromis le plus largement admis en épidémiologie est celui entre la transmission du parasite et la période infectieuse. Celui-ci stipule, par exemple, que la transmissibilité et la virulence sont toutes deux le reflet de l'exploitation de l'hôte par le parasite. Ainsi, une plus grande transmissibilité ne peut être acquise qu'au prix d'une virulence elle aussi accrue.

Si l'on souhaitait tenir compte d'un compromis entre virulence et transmission dans notre modèle, on pourrait écrire :

$$\beta(\alpha) = \beta_0 \frac{\alpha}{1+\alpha} \tag{2.27}$$

La forme du compromis décrit par l'équation (2.27) est donnée en figure (2.5) et la valeur sélective d'invasion du mutant devient simplement

$$W(\alpha_r, \alpha_m) = \frac{\beta(\alpha_m)\tilde{S}_r}{(\mu + \gamma + \alpha_m)}$$
(2.28)



FIGURE 2.5 – Compromis virulence-transmission tel que donné par l'équation (2.27), pour  $\beta_0 = 1$ 

On souhaite à présent déterminer le sens de la sélection ou autrement dit la manière dont est modifiée la valeur sélective d'invasion W suite à un (petit) changement dans la virulence. Ceci est donné par le **gradient de sélection** (que l'on note  $\Omega$ ), c'est-à-dire la dérivée partielle de la valeur sélective W, par rapport au trait du mutant  $\alpha_m$ , évaluée au point où  $\alpha_m$  tend vers  $\alpha_r$ . Son calcul permet d'obtenir

$$\Omega(\alpha) = \frac{\partial W(\alpha_r, \alpha_m)}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha} = \frac{1}{\alpha^2 + \alpha} - \frac{1}{\alpha + \gamma + \mu}$$
(2.29)

Le gradient de sélection (2.29) donne une image mathématique des forces de sélection qui s'exercent sur le mutant lorsqu'il envahit la population résidente. On peut grâce à cette expression chercher à déterminer les valeurs vers lesquelles va tendre la virulence. En effet, si l'évolution de la virulence tend vers un point d'équilibre fixe, alors cet équilibre doit vérifier  $\frac{\partial W(\alpha_r,\alpha_m)}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m=\alpha} = 0$ . De plus, cet équilibre doit correspondre à des valeurs de virulence biologiquement réalisables. Puisqu'on définit  $\alpha$  comme un facteur de mortalité pour les hôtes infectés, on doit également avoir à l'équilibre évolutif  $\alpha \geq 0$ . La recherche d'un tel points d'équilibre nous donne alors :

$$\alpha^* = \sqrt{\gamma + \mu} \tag{2.30}$$

La valeur  $\alpha^*$  est un point fixe de la dynamique adaptative, également appelé *stratégie évolutivement singulière*. Afin de qualifier  $\alpha^*$  comme une *stratégie continuellement stable*, c'est-à-dire un point 'final' de l'évolution dans un environnement donné, deux conditions supplémentaires doivent être remplies (GERITZ et al., 1998) :

 La stabilité évolutive, c'est-à-dire que α\* corresponde bien à une stratégie 'imbattable', c'est à dire à un maximum pour la valeur sélective. Dit autrement, lorsqu'on est au point ou α = α\* alors tout mutant tentant d'envahir la population à sa valeur sélective W(α<sub>r</sub>, α<sub>m</sub>) ≤ 1. Cette condition implique d'avoir

$$\frac{\partial^2 W(\alpha_r, \alpha_m)}{\partial \alpha_m^2}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r = \alpha^*} < 0$$
(2.31)

La stabilité par convergence, c'est-à-dire que *α*\* correspond bien à un attracteur de la dynamique adaptative. Autrement dit, lorsqu'on se trouve en un point où *α* ≠ *α*\*, alors seuls les mutants dont la virulence est plus proche de *α*\* sont capables d'envahir. Cette condition implique d'avoir

$$\frac{d\Omega(\alpha)}{d\alpha}\Big|_{\alpha=\alpha^*} < 0 \tag{2.32}$$

L'existence d'un point fixe de la dynamique adaptative est donc une condition nécessaire, mais non suffisante, à l'existence d'une stratégie continuellement stable (*continuously stable strategy* en anglais). En effet les stratégies singulières qui peuvent être observées par l'étude du comportement à long terme de l'évolution sont multiples et leur nature dépend notamment de leur stabilité. Une description complète des singularités régulièrement observées en dynamique adaptative est fournie dans l'encadré C.

### Encadré C. Sur la classification des stratégies singulières.

Supposons une fonction de valeur sélective W décrivant la croissance d'un mutant rare dans un environnement résident E, pour un trait quelconque x. Si l'on note respectivement la valeur de trait du mutant par m et celle du résident par r, on a donc la fonction de valeur sélective W(m, E(r)).

Le sens de la sélection est déterminé par la **gradient de sélection** *G*, c'està-dire la dérivée partielle de *W* par rapport au trait mutant *m*, évaluée au point où m = r. Les stratégies évolutivement singulières sont l'ensemble des valeurs annulant le gradient de sélection, c'est-à-dire les valeurs de *x* vérifiant :

$$G(x) = \frac{\partial W(m, E(r))}{\partial m}\Big|_{m=r=x} = 0$$
(2.33)

Notons  $\bar{X}$  l'ensemble des valeurs de *m* vérifiant (2.33). Un point fixe  $x^* \in \bar{X}$  est défini comme *evolutivement stable* si et seulement si :

$$\frac{\partial^2 W(m, E(r))}{\partial m^2}\Big|_{m=r=x^*} < 0$$
(2.34)

dans le cas contraire,  $x^*$  est alors *evolutivement instable*. De plus,  $x^*$  est définit comme *stable par convergence* si et seulement si :

$$\left. \frac{dG(x)}{dx} \right|_{x=x^*} < 0 \tag{2.35}$$

dans le cas contraire, alors  $x^*$  est un répulseur local et est donc *instable par convergence*.

Il est possible de caractériser l'ensemble des stratégies évolutivement singulières par leur adéquation (ou leur dérogation) aux conditions (2.34) et (2.35), tel que :

- Une stratégie à la fois evolutivement stable et stable par convergence est dite *continuellement stable*. Il s'agit d'un point 'final' de la dynamique adaptative.
- Une stratégie qui n'est ni evolutivement stable ni stable par convergence est appelée un répulseur évolutif. Il s'agit d'un point inatteignable et duquel la dynamique s'éloigne lorsqu'elle s'y trouve.
- Une stratégie évolutivement stable, mais instable par convergence est appelée un *jardin d'Eden*. Il s'agit d'un point qui, bien localement attracteur, est inatteignable depuis l'extérieur de son bassin d'attraction.
- Une stratégie stable par convergence mais pas évolutivement stable est appelée un *point de branchement*. Il s'agit d'un point vers lequel la dynamique converge, mais qui peut être envahi par n'importe quelle stratégie marginalement déviante une fois atteint. Ces points engendrent généralement de la diversification phénotypique, au sens où une population monomorphe se trouvant au point singulier verra émerger (au moins transitoirement) deux morphes distincts.

Lorsqu'une stratégie singulière existe, il est possible de la déterminer aisément par des méthodes graphiques. Le *diagramme d'invasibilité par paires* (ou PIP) tel que présenté en figure (2.6) montre la valeur de la fonction de valeur sélective d'invasion pour tous les couples de traits résident-mutant. Il est ainsi possible d'obtenir une image claire de la dynamique adaptative et de ses points fixes.

# 2.5 Les rats et la peste de San Francisco, *ou le R<sub>m</sub> d'une population spatialement structurée*

Quelques années avant l'émergence de la grippe espagnole, en 1900, on célébrait lors du nouvel an chinois à San Francisco le début de l'année du rat. En mars de la même année, un travailleur fut retrouvé mort dans un hôtel de Chinatown (KALISCH, 1972). Il ne fallut pas longtemps pour que ce mort soit considéré comme le premier cas d'une épidémie de peste, qui allait sévir jusqu'en 1909



FIGURE 2.6 – Diagramme d'invasibilité par paires montrant le signe de  $W(\alpha_r, \alpha_m)$  pour l'ensemble des couples  $\alpha_r, \alpha_m$  et les valeurs de paramètres suivantes : b = 80,  $\beta_0 = 1$ ,  $\mu = 0.5$ ,  $\gamma = 0.1$ . Le mutant envahit la population résidente dans la zone claire ( $W(\alpha_r, \alpha_m) > 1$ ) et s'éteint dans la zone foncée. Les flèches montrent le sens de la sélection depuis une population monomorphe (c'est-à-dire située sur la diagonale où  $\alpha_r = \alpha_m$ ).

(BARDE, 2004). Alors présente à San Francisco sous sa forme bubonique, la peste occasionnait à ses porteurs des céphalées ainsi qu'un gonflement caractéristique des ganglions lymphatiques (bubons) et pouvait en l'absence de traitement conduire à une septicémie fatale sous deux à six jours (KALISCH, 1972). Bien que généralement transmise à l'homme (qui est un hôte accidentel) par piqûre de puce, le principal réservoir de la peste est constitué par des rongeurs, tels que les rats dont nombre ont été identifiés comme porteurs du bacille de la peste (*Yersinia pestis*, 1894) pendant l'épidémie (ANDERSON, 1978).

Dans les premiers temps de l'épidémie, celle-ci fut largement censurée dans les journaux locaux et les autorités refusèrent la mise sous quarantaine des quartiers à risque (ANDERSON, 1978). C'est seulement en 1904, avec le constat d'un nombre de morts croissant que le gouverneur de Californie reconnut l'existence de la peste et mit en place un plan de dératisation, dont on estime qu'il fut efficace pour endiguer l'épidémie (ANDERSON, 1978; KINYOUN & WYMAN, 2006).

L'épisode de la peste de San Francisco met en lumière les liens existant entre la santé humaine, animale et plus globalement celle des écosystèmes. En particulier, l'émergence de maladies vectorielles est également conditionnée par les populations de vecteurs. Un corollaire de cet état de fait est que la persistance d'une épidémie est intimement liée à celle des communautés "réservoir" au sein desquelles elle prolifère ou au moins, subsiste. Si l'on suppose à présent que l'introduction de la peste en Californie s'est faite par l'importation de rats depuis une source externe, on peut alors poser la question suivante :

Quelles seraient les conditions telles qu'une population de rats vecteurs de la peste puisse envahir et persister dans un environnement donné?

Afin de formuler le modèle qui permettra de répondre, on pose les hypothèses suivantes :

- L'environnement global est composé de sites discrets, au sein desquels les rats peuvent vivre. L'espace situé entre ces site est inutilisable par quiconque et ne peut qu'être traversé.
- Le lien entre deux sites donnés se fait par la dispersion des individus, on appelle *d* le taux d'émission de disperseurs depuis une population dans une site donné.
- Lorsqu'un site vide est colonisé par un rat, ce dernier fonde instantanément un colonie comprenant 
   *R* individus.
- Chaque site est ponctuellement dératisé, menant à la mort de l'ensemble des individus qui y vivent. La dératisation se produit à un taux  $\epsilon$
- Ainsi, lorsqu'on observe un site à un temps donné, celui-ci n'a que deux états observables : soit il est vide, soit il contient R
   individus.

On suppose que l'environnement global contient *P* sites et on appelle alors  $p_R$  la fraction des sites contenant une colonie de rats et  $p_0$  la fractions des sites vides. Puisque  $p_R + p_0 = 1$ , on peut décrire la dynamique du système au moyen d'une seule équation, donnée par :

$$\frac{\mathrm{d}p_R}{\mathrm{d}t} = d\bar{R}p_R(1-p_R) - \epsilon p_R \tag{2.36}$$

Ce modèle décrit une **metapopulation**, c'est-à-dire une population 'régionale' subdivisée en différentes localités reliées entre elles par le mouvement des individus et qui subit des extinctions locales. Le modèle décrit une structure spatiale *implicite*, au sens où il ne considère pas de notion de distances ou de coordonnées géographiques. Le concept de métapopulation fut d'abord introduit par LEVINS (1969) pour décrire un ensemble de cultures agricoles menacé par une espèce nuisible. Il fut par la suite largement développé par I.A. Hanski et M.E. Gilpin et appliqué à une grande variété de scénarios écologiques (HANSKI & GILPIN, 1997).

Le modèle (2.36) possède deux états d'équilibres. Le premier est donné par  $p_R^* = 0$  et correspond à un environnement global exempt de rats. Le second est donné par :

$$\tilde{p}_R = 1 - \frac{\epsilon}{d\bar{R}} \tag{2.37}$$

et correspond à un état où des colonies de rats persistent dans l'environnement global. On peut ainsi facilement aborder la question de la persistance des rats dans l'environnement, qui requiert que  $\tilde{p}_R$  soit positif ou mathématiquement :

$$\frac{d\bar{R}}{\epsilon} > 1 \tag{2.38}$$

De la même manière, on peut aborder la question de l'invasion en considérant l'équilibre de la métapopulation dépourvue de rats  $\tilde{p}_R = 0$ . Là où en épidémiologie, le nombre de reproduction de base  $R_0$  suffit à décrire les conditions d'invasion d'une population dépourvue de parasite par un individu unique, sa définition ne permet pas ici son utilisation directe. En effet  $R_0$  est défini à l'échelle de l'individu, pour une population structurée en classes épidemiologiques. Ici, nous considérons des populations structurées en espaces distincts. Le fait qu'un individu rat initial parvienne avec succès à envahir un site et fonder une colonie locale ne garantit pas l'invasion à l'échelle de la métapopulation. On peut en revanche définir comme critère d'invasion le fait qu'une colonie initialement fondée par un individu unique, dans une métapopulation vide, produise en moyenne plus d'une colonie secondaire. Cela requiert donc de connaître le nombre moyen de colonies produites par une colonie initiale, que l'on notera  $R_m$ . Ce critère est analogue au  $R_0$  épidémiologique, au sens où il est également un *nombre de reproduction de base*, mais décrit à l'échelle du site et non plus de l'individu.

Afin d'obtenir  $R_m$  pour le modèle (2.36), on cherche à déterminer le taux de croissance du nombre de sites occupés, après qu'un site unique a été colonisé par un envahisseur initial dans une métapopulation vide (où  $1 - p_R \approx 1$ ). Celui-ci est donné par :

$$\frac{1}{p_R}\frac{\mathrm{d}p_R}{\mathrm{d}t} = d\bar{R} - \epsilon \tag{2.39}$$

Il est alors facile de déterminer que ce taux de croissance est positif, si et seulement si  $d\bar{R} - \epsilon > 0$  ou de manière équivalente :

$$R_m = \frac{d\bar{R}}{\epsilon} > 1 \tag{2.40}$$

On remarque aisément que les conditions (2.40) et (2.38) sont identiques, autrement dit que l'invasion implique ici la persistance. De la même manière, le critère  $R_m$  permet d'identifier facilement les facteurs déterminants de la présence des rats, à savoir leur mobilité d, leur démographie (donnée par la taille de population locale  $\bar{R}$ ) et l'effort de dératisation  $\epsilon$ . La définition du  $R_m$  comme nombre de reproduction de base en métapopulation est ici purement écologique. Toutefois, sa définition d'origine est fortement ancrée dans l'étude de l'évolution des traits en populations structurées (**chesson1984persistence**; METZ & GYLLENBERG, 2001). Le parallèle conceptuel avec le calcul du  $R_0$  reste toutefois pertinent dans une perspective d'évolution. On a vu dans les sections précédentes (ainsi que dans l'encadré C) qu'on peut écrire la fonction de valeur sélective d'invasion d'un parasite W(m, E(r))comme le nombre de reproduction initial R d'un mutant m dans un environnement établi par un "ancêtre" résident E(r). De la même manière, le  $R_m$  défini dans un contexte évolutif, est le nombre de reproduction initial d'un site fondé par un mutant m dans une métapopulation établie par un résident r (AJAR, 2003; MASSOL et al., 2009; METZ & GYLLENBERG, 2001)<sup>9</sup>.

<sup>9.</sup> Nous passons ici sous silence le lien conceptuel qui existe également entre le concept du  $R_m$  et celui de valeur sélective inclusive prenant en compte l'apparentement entre les individus comme une mesure complémentaire de la sélection. Selon AJAR (2003), la valeur sélective inclusive et le gradient de sélection issu du  $R_m$  mesurent tous deux les mêmes effets de sélection, sur des échelles de temps différentes.

**Chapitre 3** 

# Double Trouble : Multiple infections and the coevolution of virulence and resistance in nested host-parasite populations.

Julien D. Lombard, François Massol, and Sébastien Lion

As submitted to PCI evolutionary biology

### 3.1 Abstract

Parasite evolution is expected to modulate the selective pressures acting upon hosts, with strong epidemiological and evolutionary consequences for the dynamics of host populations. Parasite competition, both at the within- and betweenhost levels, is an important, but relatively understudied, factor affecting the dynamics of host-parasite interactions. Inspired by metapopulation theory, we develop a nested epidemiological model to study the coevolution of host resistance and parasite virulence. We derive epidemiological parameters (transmission, virulence, recoveyr) from an explicit within-host model of parasite dynamics, and use adaptive dynamics to investigate the joint evolution of the parasite virulence and host resistance. We compare the coevolutionarily stable strategies predicted by the model under different competition regimes, including single infections (preemption), superinfection (dominance) and coinfections (joint effect of preemption and dominance). We find that parasite virulence under superinfection evolves towards higher values than under coinfections, while the opposite trend was observed for host resistance. The local coexistence of parasites enables a kin selection effect that reduces both virulence and the host resistance. We show that the magnitude of multiple infections effects varies with the ecological context, and that the coevolutionary outcomes deviate from optimization of persistence depending on the degree of spatial coupling of hosts.

## 3.2 Introduction

The study of host-parasite coevolution is of major interest in a wide variety of scientific fields including agronomy, conservation biology and human or animal health. The antagonistic interaction between parasites and their hosts leads to complex eco-evolutionary feedback loops. Assessing how evolutionary forces shape and are shaped by environmental or physiological mechanisms is thus a difficult task. Since the seminal work of MAY & ANDERSON (1979), there has been numerous tentatives of drawing a mathematical picture of the evolution of host-parasite interactions. Particularly, a strong effort has been dedicated to the study of coevolution in attack-defense traits. There is increasing theoretical and empirical support showing that the coevolution of parasite virulence and host resistance are crucial determinants of the ecology and evolution of infectious diseases (BEST et al. (2009), CARVAL & FERRIERE (2010), KADA & LION (2015) et RESTIF & KOELLA (2003), for the theory, FRICKEL et al. (2016), LEFÈVRE et al. (2007) et WEBSTER et al. (2004) for the empirical part). One important feature of infections is that hosts are often infected with multiple parasite strains that -at least transiently- coexist in the host (e.g.SUSI et al. (2015b)). Multiple infections, and more specifically within-host competition, are known to shape evolutionary dynamics (DE ROODE et al., 2005) and can therefore induce conflicting levels of selection (reviewed in MIDEO et al. (2008);CRESSLER et al. (2016)). However, such phenomena remain poorly accounted for in theoretical studies, especially in a coevolutionary framework.

Amongst epidemiologcal models analyzing the evolution of virulence, most -if not all- rely on phenomenological assumptions to resolve within-host competition dynamics. From our litterature survey, three main approaches are traditionally used. The first is to neglect multiple infections altogether : infected hosts are prevented from being infected by new strains. Thus, competition is assumed to be ruled exclusively by the colonization of new susceptible individuals at the betweenhost scale. A second approach relies on the superinfection assumption, in which competition between two coinfecting strains is instantaneously resolved by the exclusion of the less competitive one (KADA & LION, 2015; NOWAK & MAY, 1994). The underlying hypothesis is that parasite strains respect a strict competitive hierarchy. While this hypothesis may hold when competitive differences are strong, it is however unlikely for multiple infections with genetically close strains. A third approach is to explicitly allow strains to coexist within a host (MAY & NOWAK, 1995; MOSQUERA & ADLER, 1998). ALIZON & van BAALEN (2008) presented a multipleinfection model in which coinfections emerge as an outcome of within-host dynamics. Their model include mixed regimes of competition because a strain with a competitive advantage will slowly displace its competitor, but might not succeed to fully replace the other during the infectious time. One of their main findings was that allowing for transient coexistence of competing strains promotes evolutionary branching of virulence when coinfections are frequent. This result comes from the induction of heterogeneity in hosts to be infected and an emerging sort of competition-colonization trade-off.

Multiple infections in epidemiology share conceptual similarities with community ecology, the host-parasite system being considered as a two-species community. Competition for new susceptibles in single-infection models acts in a very similar way to preemptive competition in metapopulations models (*i.e* the resident status of a strain preclude further competitive replacement by another,*e.g.* LEVINS & CULVER (1971)). Superinfection models, on the other hand, describe competitive rules that are very similar to the ones defining the

competition-colonization trade-off model (HASTINGS, 1980;TILMAN, 1994) from LEVINS (1969) seminal formalism. In such cases, better competitors instantaneoulsy displace the poor ones, such that competition acts through strict dominance. More recently, it has been shown that allowing for mixed regimes of competition has several implications for eco-evolutionary dynamics, for exemple by altering the likelihood of species coexistence at a regional scale (CALCAGNO et al., 2006). In particular, coexistence of species or strains at the regional scale should be favored when fitness is not completely determined by the colonization process *-i.e.* the transmission to suceptible hosts, in an epidemiological context-. The integration of mixed regimes of competition in multiple infections thus appears to be a relevant feature to include in coevolutionary studies.

The importance of multiple infections may not be without consequences for the way hosts respond to parasite infections. In particular, the host resistance to infections appears to be a good candidate for driving parasite evolution in the context of multiple infections. When seen as an avoidance mechanism, resistance reduces the transmission rate, and thus the likelihood of multiple infections (BOOTS & HARAGUCHI, 1999). When seen as a clearance mechanism, it reduces the infectious period (van BAALEN, 1998). These phenomena are expected to determine the nature of competition between strains during multiple infections, due to a shift in the balance between preemptive and dominance effects. There is thus a need to incorporate multiple infections and detailed within-host interactions processes in a coevolutionary framework. However, despite notable theoretical advances in host-parasite evolution, such mechanisms remain poorly included. Particularly, the potential feedback of multiple infections in host response to parasite evolution remains to our knowledge, unexplored.

Here, we build on the existing theory of metapopulation ecology to build a nested model to study the coevolution of host resistance and parasite virulence. From individual-based traits, we define a within-host model including parasite growth and host-induced parasite attrition. Then, using a time-scale separation argument, we derive from the within-host equilibrium the main epidemiological features of interest (transmission, virulence, recovery) and use them to construct a between-host epidemiological model. Our results are derived assuming trade-offs between parasite replication and virulence, and the host resistance and fecundity. Using the now classical toolbox of adaptive dynamics (GERITZ et al., 1998), we first provide an overview of the evolutionary outcomes resulting from the evolution of either the host or the parasite. Then we consider the coevolution of both partners, and determine how strain competition and host response drive selection upon host resistance, and parasite virulence.

### 3.3 The model

#### SIS epidemiological model

Our starting point is the classic susceptible-infected-susceptible (SIS) model (KERMACK & MCKENDRICK, 1927b). Because, from the parasite's point of view, the host population can be viewed as a well-mixed metapopulation of fully connected patches, we reframe the SIS dynamics as a metatpopulation model, and track the dynamics of the fractions of patches in each state. Here, each patch can be either empty (0) or occupied by a single susceptible (*S*) or infected host (*I*). Assuming no density dependence on mortality and a constant number of usable "patches" for hosts (which enforces a negative density-dependence on birth rate,

because no birth can occur when the metapopulation has no empty site), the demographic and epidemiological dynamics of the host is given as :

$$\frac{\mathrm{d}p_S}{\mathrm{d}t} = [b_S p_S + b_I p_I] p_0 - dp_S - \beta p_I p_S + \tau p_I$$

$$\frac{\mathrm{d}p_I}{\mathrm{d}t} = [\beta p_S - (d + \alpha + \tau)] p_I$$
(3.1)

where  $p_x$  is the fraction of patches in state x. Note that our model reduces to two equations because the patch frequencies sum to 1 ( $p_S + p_I + p_0 = 1$ ). Susceptible (resp. infected) hosts reproduce at rate  $b_S$  (resp.  $b_I$ ), and give birth to susceptible newborns, which can only develop into adults if they find an empty patch, with probability  $p_0$ . Both susceptible and infected hosts have a background mortality rate d. Infected hosts have an additional mortality rate (virulence)  $\alpha$ , and can recover at rate  $\tau$ . Finally, disease transmission occurs at rate  $\beta$ .

The model has two non-trivial equilibria : a disease-free equilibrium in the form  $(\tilde{p}_0 = \frac{d}{b_s}, \tilde{p}_s = 1 - \frac{d}{b_s}, \tilde{p}_I = 0)$ , and an endemic equilibrium  $(p_0^*, p_s^*, p_I^*)$ . For the endemic equilibrium to exist, we require that both the host demography and the basic reproduction number  $R_0$  (that is the expected number of secondary infections produced by a single infected host in an otherwise uninfected population) (DIEKMANN et al., 1990), must be greater than 1, that is

$$R_0 = rac{eta ilde{p_S}}{d+lpha+ au} > 1 \quad ext{and} \quad rac{b_s}{d} > 1$$
 (3.2)

Note that, in our metapopulation formalism,  $R_0$  is equivalent to the number of successful dispersers produced by an initial parasite infecting a host in an otherwise uninfected host population, typically noted  $R_m$  in the metapopulation literature (AJAR, 2003; METZ & GYLLENBERG, 2001; MASSOL et al., 2009).

#### Within-host model

Following ALIZON & van BAALEN (2005), we derive the epidemic traits from within-host interactions. We introduce a model of within-host parasite growth which tracks the dynamics of within-host parasite density, X:

$$\frac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t} = (r_0\theta - r_1X)X - (\mu + m + \gamma\sigma)X \tag{3.3}$$

Parasites replicate at rate  $r_0\theta$ , where  $r_0$  is the maximum replication rate and  $\theta$  the parasite investment host exploitation, which takes values between 0 and 1. We assume that within-host replication is density-dependent, with strength  $r_1$ . Parasite emigrate from their host at rate m and die at rate  $\mu + \gamma\sigma$ , where  $\mu$  refers to background parasite mortality and  $\gamma\sigma$  is the host resistance level.  $\gamma$  is a theoretical maximum for resistance, and  $\sigma$  is the investment trait, with values between 0 and

1. The within-host dynamics have two possible outcomes : either the parasite becomes extinct ( $\tilde{X} = 0$ ), or its density stabilises at an equilibrium parasite load,  $X^*$ , such that :

$$X^* = \frac{r_0\theta - \mu - m - \gamma\sigma}{r_1} \tag{3.4}$$

Thus, higher within-host replication leads to higher within-host loads. The next step in our modelling approach is to make epidemiological parameters depend on the within-host load, leading to explicit trade-offs between transmission, virulence, and recovery (FRANK, 1996).

#### Bridging the scales

System (3.1) describes a well-mixed population. However, from the parasite perspective, the host population can be seen as a set of discrete pacthes linked through the dispersal of parasite propagules. Our SIS model can therefore describe the colonization-extinction dynamics of local parasite populations (LEVINS, 1969), the metapopulation dynamics of which are given by eqn.(3.1). Thus transmission can be seen as the rate at which new host pacthes are successfully colonized, recovery as a local extinction of the parasite population where the patch remains available, and the host death as a particular extinction event where the patch remains temporarily unavailable (until a new host is born). For system (3.1) to remain consistent, we assume that within-host dynamics are fast compared to the processes that put an end to infection (*i.e.* host mortality, recovery and virulence). This requires that the rate at which eq.(3.3) shifts from equilibrium  $\tilde{X}$  to  $X^*$  is much greater than the rate at which hosts leave the infected class, which mathematically translates into :

$$r_0\theta - (\mu + m + \gamma\sigma) \gg d + \alpha + \tau. \tag{3.5}$$

#### **Epidemiological traits**

To make further progress, we assume that epidemiological parameters depend on the within-host equilibrium load  $X^*$ . We assume that transmission is a linear increasing function of the equilibrium load, so that

$$\beta = cX^* \tag{3.6}$$

where  $c = m(1 - \rho)$  is the rate of successful dispersal of parasite propagules, *m* the rate at which propagules leave their host, and  $\rho$  a dispersal cost that represents the fraction of emigrating propagules lost during dispersal. Parasite transmission is thus defined by the rate of successful dispersal events. Note that we

implicitly consider, for simplicity, that the dynamics in the disperser pool are very fast, so that dispersers immediately land on an other patch.

For virulence and recovery, we consider non-linear trade-off functions

$$\alpha = f_{\alpha}(X^*)$$
$$\tau = f_{\tau}(X^*)$$

where  $f_{\alpha}$  (resp.  $f_{\tau}$ ) are increasing (resp. decreasing) functions of the within-host paraiste load. A complete description of the functions used is given in appendix (A.3). In addition, a table summarising parameter notations and interpretations is provided in appendix (A.1).

Because the within-host density  $X^*$  is affected by (1) the host's investment into defence  $\sigma$ , and (2) the parasite's investment into host exploitation  $\theta$ , the epidemiological parametrs implicitly depend on these two traits. In particular, because  $X^*$ is an increasing function of  $\theta$ , both transmission and virulence are assumed to be increasing functions of the within-host replication rate, which has received strong empirical support (ACEVEDO et al., 2019). As a result, as in the classic virulencetransmission trade-off hypothesis, an increase in transmission can only be bought at the expanse of a reduced infectious period (ALIZON et al., 2009).

In addition, we assume that host defense is costly and leads to a reduced fecundity of infected hosts, that is :

$$b_S = b(0) = b_0$$
$$b_I = b(\sigma)$$

where  $b(\sigma)$  is a decreasing function of  $\sigma$ . This implies that there are no constitutive costs of resistance, because only infected hosts pay a cost.

Note that resistance in our model acts in two ways : as a mechanism that causes epidemic mitigation (*i.e.* causing a reduction in disease transmission), and as a clearance mechanism (*i.e.* causing an increase in host recovery, and/or a decrease in virulence).

## 3.4 Host evolution

In this section, we assume that parasite investment in replication,  $\theta$  is fixed and only consider the evolution of host resistance,  $\sigma$ .

#### Host and parasite coexistence

For an endemic equilibrium of the disease to exist, we require that the equilibrium of system (3.3) also exists and is positive, which holds if :



FIGURE 3.1 – Schematic view of interactions between resistance and exploitation traits, and their consequences on equilibrium density  $X^*(\theta, \sigma)$  and associated epidemiological parameters. Solid arrows refers to up-regulation links (when the origin quantity increases, it induces an increase in the terminal quantity). Dashed lines with black circles refers to inhibition links (when the origin quantity increases, it induces a decrease in the terminal quantity). The red square delimits processes acting at the within-host level,

while the blue square delimits between-host processes.

$$\frac{\mu + m + \gamma\sigma}{r_0} < \theta \text{ or equivalently } \sigma \le \frac{r_0\theta - (\mu + m)}{\gamma}$$
(3.7)

In addition, we also require that the number of secondary infections following the initial invasion of the disease-free equilibrium by a single parasite (the epidemiological  $R_0$ ) is above one. Note that this implies that the within-host equilibrium load exists and is positive.

From (3.7), it follows that in absence of host response, parasite growth is only determined by  $r_0\theta - (\mu + m)$ . It also ensues that a parasite that do not sufficiently invest in virulence is unviable, as shown in figure (3.2a). For  $\sigma$  constrained on [0,1], the host is able to drive its parasite towards local extinction when :

$$\frac{r_0\theta - (\mu + m)}{\gamma} \le \sigma \le 1 \tag{3.8}$$

From (3.8), it appears that only a sufficiently slow-growing parasite can be driven to extinction by the host. It also means that setting  $\frac{r_0\theta - (\mu+m)}{\gamma} \ge 1$  ensures that no host-driven extinction is achievable. From now, we will restrict our analysis to the set of cases in which the host is always unable to eradicate its parasite, whatever its level of resistance. However, an overview of cases where the host evolution can drive the parasite towards extinction is presented in appendix (A.2).



FIGURE 3.2 – (a) Phase diagram describing the parasite domain of existence. White areas reprensent the cases where the hosts and parasite always coexist, while black areas represent the set of cases where the host can drive its parasite towards extinction. (b) CSS strategy of host investment in resistance according to the shape of the trade-off functions between hosts resistance and fecundity. Fixed parameter values for figures a-d were set to : $b_0 = 0.8$ , = 0.5,  $\alpha_0 = 1$ ,  $r_0 = 10$ ,  $\theta = 0.8$ ,  $r_1 = 0.04$ ,  $\rho = 0.9$ ,  $\gamma_0 =$ 1,  $d_0 = 0.05$ ,  $\tau_0 = 1$ ,  $\delta = 3$ ,  $\kappa = 1$ , d = 0.5

#### **Invasion Fitness**

We consider the fate of a rare mutant host with investment  $\sigma_m$  invading a resident host population with investment  $\sigma$  at its endemic equilibrium. We define the invasion fitness as the initial growth rate of the mutant in the equilibrium resident population (GERITZ et al., 1998). For structured populations, a proxy for the invasion growth rate is obtained using the next-generation theorem (DIEKMANN et al., 1990; HURFORD et al., 2010; OTTO & DAY, 2007). Denoting quantities that depends on the mutant trait by a subscript *m*, this yields (see appendix A.4 for the complete derivation) :

$$W_{h} = \frac{b_{0}\Psi_{m} + b_{m}\beta p_{I}^{*}}{d\Psi_{m} + (d + \alpha_{m})\beta p_{I}^{*}}p_{0}^{*}$$
(3.9)

where  $\Psi_m = d + \alpha_m + \tau_m$ , such that  $1/\Psi_m$  is the average infectious period of a mutant host.

Eq.(3.9) is similar to eq.(A7) in KADA & LION (2015) or eq.(6) in RESTIF & KOELLA (2003), with some noticeable differences. First, we assume that the mutation affects both virulence and recovery. Second, the force of infection  $\beta p_I^*$  also depends on the host trait. Third, the birth rate of susceptible individuals does not depend on the investment in resistance, as we assume its costs come by mounting an immune response. It is then straightforward to see that in the absence of
the parasite (*i.e.* in a disease-free population or when the host can drive its parasite to extinction), resistance becomes a neutral trait (see appendix A.2). As only infected individuals pay the costs of resistance, parasite presence is needed for resistance to be under selection.

#### Singular strategies

Let our parameters be constrained to always verify condition (3.2). Setting  $r_0\theta - (\mu + m) > \gamma$  ensures that no infected host can get rid of the parasite, whatever its level of resistance. We study the fixed points of the adaptive dynamics by solving for  $\sigma$  values for which  $\frac{\partial W_h}{\partial \sigma_m}\Big|_{\sigma = -\sigma} = 0$ .

Evolutionary stability is studied using the sign of the second derivatives of the fitness function. A strategy is said *evolutionarily stable* (ESS) if the second partial derivative of the fitness function with respect to the mutant trait is negative (GERITZ et al., 1998). In addition, if the derivative of the fitness gradient evaluated at the singular strategy is negative, the strategy is said to be *convergence stable*, which ensures that it is a locally attracting point. A strategy that is both evolutionarily stable and convergence stable is thus an endpoint of the evolutionary dynamics and is termed as a *continuously stable strategy* (CSS). A strategy that is neither evolutionarily stable nor convergence stable is therefore an evolutionary repellor.

We analyzed how the shape of the trade-off function between resistance and fecundity affects the existence and the stability of singular strategies. Figure (3.2b) shows that our model allows us to recover some results from BEST et al. (2009) and BOOTS & HARAGUCHI (1999). That is, a CSS is found for a sufficiently concave trade-off function between  $\sigma$  and  $b(\sigma)$ . Biologically, this means that an evolutionarily stable investment in resistance occurs only when the subsequent physiological costs are accelerating. When the costs are moderately decelerating, the evolutionarily singular point is a repellor that lies outside of the parameters region that is biologically relevant. In such a case, selection drives resistance towards zero investment. When the costs a strongly decelerating, the repellor then appears and selection drives resistance towards an all-or-nothing strategy, depending on the initial conditions. Pairwise invasibility plots for decelerating costs are presented in appendix (A.1).

When a CSS level of investment exists, it increases with the acceleration of cost (Fig.3.2b). In such a case, higher investment levels can be reached without paying an excessive cost, as  $b'(\sigma)$  decreases for low  $\sigma$ . Unlike previously cited studies, we found no evidence for evolutionary branching depending on the shape of the trade-off function. This is easily explained by the assumption made on the distribution of resistance costs. Indeed, host fitness is determined by a single environmental variable ( $p_I$ ), which prevents branching (LION & METZ, 2018). This constrasts with the work of BEST et al. (2009) et BOOTS & HARAGUCHI (1999),

where the consideration of constitutive costs of immunity leads the host fitness to be affected by the densities of both susceptible and infected individuals.

# 3.5 Parasite evolution

We now turn to the evolutionary dynamics of parasite investment, under the assumption that host resistance is not subject to selection. Due to the metapopulation structure of the parasite, it is not possible anymore to define fitness as the initial growth rate of a mutant invader in a given patch. We therefore use as a fitness measure the average lifetime population success  $R_m$  (METZ & GYLLENBERG, 2001; AJAR, 2003), following the methods initially described in JANSEN & VITALIS (2007) and PILLAI et al. (2012).

#### Competition dynamics in coinfected hosts

We consider the the fate of a rare mutant parasite with trait  $\theta_m$  and within-host equilibrium load  $X_m^*$  during its early stage of the invasion of the resident equilibrium. This implies considering reinvasion dynamics of strains. These reinvasions can occur when the mutant invades a patch already occupied by the resident parasite, or conversely when it is reinvaded by the resident while alone in a host. At a given time *t*, a host co-infected by two parasiste strains *w* and *m* can be viewed as a shared patch characterised by (1) its frequency of mutant pathogen and (2) its total within-host parasite load. In Appendix A.5, we show that the dynamics of the mutant frequency f(t) in a shared host are given by

$$\frac{df}{dt} = f(1-f)\Delta s \tag{3.10}$$

with competition acting through the differential replication of the two strains  $\Delta s = r_0(\theta' - \theta)$ . After reinvasion, each strain will produce transmitting propagules until we reach competitive exclusion, or extinction trough the death or recovery of the host. When host death or recovery is likely to occur before exclusion, even a less competitive strain will benefit from having been the first to colonize a new host, which enables preemptive effects in competition. Because  $\Delta s$  is independent of time, equation (3.10) can be solved in closed form. Starting from an initial mutant frequency  $\phi$ , this yields :

$$f^{\phi}(t) = \frac{\phi}{\phi + (1 - \phi) \exp^{-t\Delta s}}$$
(3.11)

Note that, as expected,  $f^{\phi}(t) = \phi$  when  $\Delta s = 0$ . Depending on whether we look at the reinfection of a host infected by the resident or mutant host, we define two initial conditions of interest :

$$\phi_{rm} = \frac{1}{X^* + 1}$$
$$\phi_{mr} = \frac{X^*_m}{X^*_m + 1}$$

that refer respectively to the initial mutant frequency when the mutant is the secondary infection, and the initial mutant frequency when the resident is the secondary infection. Thus, a coinfected host can be in one of two states : either *rm*, in which case we look at a host first infected by the resident pathogen then reinfected by the mutant, or *mr*, in which case we consider a host first infected by the mutant parasite then reinfected by the resident parasite. Following JANSEN & VITALIS (2007), we assume that the within-host (local) dynamics are fast relative to the between-host (metapopulation) dynamics. Thus, the total within-host density of pathogens reaches a quasi-equilibrium on a fast time scale. In Appendix A.5, we show that, starting from an initial mutant frequency  $\phi$  at reinvasion, we can write the total density  $Y^{\phi}(t)$  as a weighted sum of the equilibrium densities  $X_m^*$  and  $X^*$  in singly-infected hosts,

$$Y^{\phi}(t) = X_m^* f^{\phi}(t) + X^* (1 - f^{\phi}(t))$$
(3.12)

Doing so, virulence and recovery in coinfected hosts now also depends on the quasi-equilibrium parasite load  $Y^{\phi}(t)$ . We thus redefine the inverse of the average infection duration in coinfected hosts as :

$$\psi^{\phi}(t) = d + \alpha^{\phi}(t) + \tau^{\phi}(t) \tag{3.13}$$

where  $\alpha^{\phi}(t)$  and  $\tau^{\phi}(t)$  are now functions of of the quasi-equilibrium load  $Y^{\phi}$  (eq.3.12). Studying the dynamics of coinfection leads us to look at the number of strains received by a host at equilibrium. A host can theoretically be reinvaded withtout limitations. However, in order to keep the model analytically tractable, we assume that during its lifespan hosts suffer at most two infections events, and neglect further reinfection events. This assumption has already been used in the context of virulence evolution (van BAALEN & SABELIS, 1995a), or dispersal evolution (JANSEN & VITALIS, 2007). In the following, it will be useful to keep track of the number of infections in a neutral model (or equivalently in a population infected by a single parasite strain). To do so, we decopose the infected compartment in system 3.1 in two infection classes (1 and 2), which gives :

$$\frac{dp_S}{dt} = [b_S p_S + b_I (p_1 + p_2)] p_0 - dp_S - \beta (p_1 + p_2) p_S + \tau (p_1 + p_2)$$

$$\frac{dp_1}{dt} = \beta (p_1 + p_2) p_S - [\beta (p_1 + p_2) - (d + \alpha + \tau)] p_1$$
(3.14)
$$\frac{dp_2}{dt} = \beta (p_1 + p_2) p_1 - (d + \alpha + \tau) p_2$$

where  $p_1$  and  $p_2$  refer to the number of hosts that have received one or two parasite invasions, respectively. Setting  $p_1 + p_2 = p_I$  allows us to recover system (3.1). Solving system (3.14) equilibria now allows to break down the endemic equilibrium in the form  $p_0 = p_0^*, p_s = p_s^*, p_1 = p_1^*, p_2 = p_2^*$ . Note that using  $p_1 + p_2 = p_I$ , we recover system (3.1).

#### **Invasion fitness**

We follow the number of successful emigrants produced by a rare focal mutant parasite landing in a given host. This number is equal to the sum of emigrants produced in each of the different hosts states (susceptible or infected) in which the mutant can appear, weighted by the time spent in each of those states (MASSOL et al., 2009). We consider the set of fates a mutant invader can experience. If the mutant lands in a susceptible host  $p_s^*$ , it will produce  $\beta_m = cX_m^*$  dispersers per unit of time until the infection ends or the host is reinvaded. Such reinvasion will happen with probability  $\frac{\beta p_1^* + \Psi_m}{\beta p_1^* + \Psi_m}$ . Subsequently, the mutant will produce additional dispersers until competitive exclusion occurs or infection ends.

Noting  $F^{\phi}(t)$  the amount of successful dispersers produced after a given reinvasion, we have :

$$F^{\phi}(t) = cY^{\phi}(t)f^{\phi}(t)\exp^{-\int_{0}^{t}\psi_{\phi}(s)ds}$$
(3.15)

Here  $cY^{\phi}(t)f^{\phi}(t)$  denotes the number of mutants dispersers produced at time t, and  $\exp^{-\int_0^t \psi_{\phi}(s)ds}$  is a survival function that describes the probability that the infection has not ended until t. Thus,  $\int_0^{\infty} F^{\phi_{mr}}(t)dt$  dispersers are produced when the mutant is reinvaded by the resident. Alternatively, a mutant propagule can land in an already infected host with probability  $p_1^*$  and will produce  $\int_0^{\infty} F^{\phi_{rm}}(t)dt$  dispersers over the lifespan of its host. Dropping the dependency on the resident trait for notational convenience, and denoting dependencies on the mutant by a subscript m, we put all scenarii together and obtain the parasite fitness function :

$$W_{p} = p_{S}^{*} \left[ \frac{\beta_{m}}{\beta p_{I}^{*} + \Psi_{m}} + \frac{\beta p_{I}^{*}}{\beta p_{I}^{*} + \Psi_{m}} \int_{0}^{\infty} F_{m}^{\phi_{mr}}(t) dt \right] + p_{1}^{*} \int_{0}^{\infty} F_{m}^{\phi_{rm}}(t) dt$$
(3.16)

If we wish to ignore the effect of multiple infections, we would only consider the case where the mutant parasite lands in a susceptible host. Following that, no reinvasion could occur after the establishment of the mutant strain. Mathematically, this is equivalent to ignoring the terms in  $p_1$  and  $p_1$  in eq.(3.16). Doing so, the parasite fitness reduces to :

$$W_p = \frac{\beta_m p_S^*}{\Psi_m} = \frac{R_{0m}}{R_0}$$
(3.17)

Noting  $R_{0,i} = \beta_i / \Psi_i$  the strain-specific reproduction ratio, we have  $R_{0,w} = 1/p_S^*$ , and therefore

$$W_p = \frac{R_{0,m}}{R_{0,w}}$$

which is the classic expression for parasite fitness in the SIR model, and implies that the strain with the larger  $R_{0,i}$  value is selected (this is often called the  $R_0$  maximisation principle).

#### **Fitness gradient**

The complete derivation of the fitness gradient is described in appendix A.6. Dropping the dependency on traits to avoid notational clutter, it leads to the following expression :

$$\begin{aligned} \frac{\partial W_p}{\partial \theta_m} \Big|_{\theta_m = \theta} &= \frac{\Psi}{\beta p_I^* + \Psi} \left[ \frac{1}{X^*} \frac{\partial X_m^*}{\partial \theta_m} \Big|_{\theta_m = \theta} - \frac{1}{\beta p_I^* + \Psi} \frac{\partial \Psi_m}{\partial \theta_m} \Big|_{\theta_m = \theta} \right] \\ &+ \frac{\beta p_I^*}{\beta p_I^* + \Psi} \left[ -\frac{1}{\beta p_I^* + \Psi} \phi_{mr} \frac{\partial \Psi_m}{\partial \theta_m} \Big|_{\theta_m = \theta} \right. \\ &+ \left( \frac{1}{X^*} \frac{\partial X_m^*}{\partial \theta_m} \Big|_{\theta_m = \theta} - \frac{1}{\Psi} \frac{\partial \Psi_m}{\partial \theta_m} \Big|_{\theta_m = \theta} \right) \left( R - \frac{p_1^*}{p_2^*} \bar{R} \right) + r_0 \frac{p_I^*}{p_2^*} \bar{R} \frac{1}{\Psi} \right] \end{aligned}$$
(3.18)

where *R* and  $\bar{R}$  are the relatedness and unrelatedness measures in metapopulation. The relatedness measure *R* describes the probability to sample two identical mutants in the same patch relative to the probability of sampling two identical mutants in the whole metapopulation (JANSEN & VITALIS, 2007). Note that this is in our case equal to the probability of interaction between two mutant indiviuals (van BAALEN & RAND, 1998), and therefore the unrelatedness  $\bar{R} = 1 - R$  is the probability of interaction between a mutant and a resident. The complete derivation of the relatedness measure is described in appendix A.6.

In the absence of multiple infections, only the terms of the first line in eq. (3.18) remain and we can rewrite the selection gradient as

$$\frac{\partial W_p}{\partial \theta_m}\Big|_{\theta_m=\theta} = \frac{\partial}{\partial \theta_m} \left(\frac{\beta_m p_S^*}{\Psi_m}\right)\Big|_{\theta_m=\theta} = \frac{1}{R_{0,w}} \frac{\partial R_{0,m}}{\partial \theta_m}\Big|_{\theta_m=\theta}$$
(3.19)

Note that this is, as expected, equal to the selection gradient obtained from differentiating eq.(3.17). Without multiple infections, competition is only driven by preemption (*i.e.* the competition for new susceptibles). We then retrieve classic results from the single-population epidemiology, such that selection obeys the  $R_0$ optimization principle (LION & METZ, 2018).

Eq. (3.18) can be partially understood in such terms. Terms on the first line have an interpretation analogous to eq. (3.19), and correspond to changes in  $R_0$ . The first term between brackets describes the fitness gain of a higher replication when colonizing a susceptible host. The second term reflects the change in fitness due to an alteration of the infectious period. These terms are weighted by the probability that the infection ends before a secondary infection has occured. On the second line, the term in factor denotes the probability of occurence of a secondary infection. The first term between brackets is the fitness change due to the alteration of the infectious period followed by the introduction of a second strain.

Terms in the third line reflect the additional selective pressures induced by the consideration of within-host dynamics. Interestingly, the within-host component can be interpreted in terms of kin structure. The first term in  $\overline{R}$  shows the fitness loss through competition with the other strain. This term is accompanied by a term in R that is always of opposite sign and reflect how a change in within-host density or duration of infection would also benefit to the production of dispersed relatives. Thus, if selection favors higher levels of virulence due to the competitive advantage conferred by a higher replication rate, this effect should be dampened by a kin selection effect. The last term between brackets that depends on  $\overline{R}$  is always positive, such that increased virulence has always an advantage when multiple infections are allowed for. Our model also considers that any invasion is successful but that less competitive strains are slowly excluded. Thus, there is always an advantage -even small- for any strain to be able to invade an already infected host.

The limit case of pure dominance competition (*i.e.* close or equal to a superinfection framework) is a bit more difficult to mimic on the basis of equation (3.18). In order to adress it, preemptive effects in infected hosts must become negligible. This would correspond to infinitely long infectious periods, or strong competitive differences between strains. The first case would force crucial epidemiological parameters (virulence and recovery) to also become negligible, which would compromise the evolutionary analysis. The second case would interfere with the quasi-equilibrium assumption used to derive our fitness equation. Consequently, the derivation of pure dominance competition from (3.18) require additional assumptions. If one assumes that within-host competitive exclusion occurs instantaneously, restricting the number of invasions is not necessary anymore. Then, eq.(3.16) drastically simplifies and gives the parasite invasion fitness under the superinfection framework :

$$W_{p}^{s} = \frac{\beta_{m} p_{I}^{*}}{\Psi_{m} + \beta p_{I}^{*}} + \frac{\beta_{m} p_{S}^{*}}{\Psi_{m} + \beta p_{I}^{*}}$$
(3.20)

which, in the absence of the shared control of epidemiological traits, is equivalent to eq.(A3) in KADA & LION (2015) with their superinfection efficiency parameter equal to one. In such a case, the fitness gradient becomes

$$\frac{\partial W_p^s}{\partial \theta_m}\Big|_{\theta_m=\theta} = \left[p_S^* + p_I^*\right] \left[\frac{1}{\Psi + \beta p_I^*} \frac{d\beta_m}{d\theta_m} - \frac{\beta_m}{(\Psi + \beta p_I^*)^2} \frac{d\Psi_m}{d\theta_m}\right]$$
(3.21)

Regardless of the framework considered (*i.e.* superinfection or coinfection), the fitness of a mutant parasite is always determined by both its  $R_0$  and its withinhost competitive ability. This has already been found in several theoretical works (ALIZON et al., 2013; ALIZON & van BAALEN, 2008; KADA & LION, 2015; NOWAK & MAY, 1994; van BAALEN, 1998) and has been shown to generally select for higher virulence. We find that the same effect occurs in our model, as competition is determined by the growth rate, which is an increasing function of virulence.

#### Existence of singular strategies

Evolutionarily singular strategies are given by studying the set of  $\theta$  that cause equation (3.18) to vanish. Figure (3.3) shows that we found that an evolutionarily stable investment in virulence exists only if the trade-off between replication and virulence is sufficiently convex. Otherwise, investment in virulence is always pushed towards its maximal value. Biologically speaking, this means that an intermediate evolutionarily stable investment is possible only when the costs of virulence are accelerating.

### 3.6 Coevolution

We now extend our framework to coevolutionary dynamics. We first constrain the trade-off curvatures such that an evolutionarily stable strategy exists for both species when evolving alone. The potential endpoints of host and parasite coevolutionary dynamics (co-CSS strategies) are found by studying values that cause both host and parasite gradients to vanish. ESS-stability and convergence stability were assessed using criterions detailed in (BEST et al., 2009), Appendix I.

The standalone evolutionary analysis of host resistance and parasite virulence (see eqs. 3.9, 3.18) revealed that the force of infection and the infectious period are important drivers of within-host competition. The force of infection determines the prevalences in the host population, and thus the likelihood of multiple infections. The infectious period determines the time allowed to strain competition



FIGURE 3.3 – CSS Parasite virulence as a function of trade-off shape between virulence and replication, with  $\theta$  left as a variable and  $\sigma$  set to 0.5. Other parameters were fixed to  $b_0 = 0.8, \mu =$  $0.5, \alpha = 1, r_0 = 10, r_1 = 0.04, \rho = 0.9, \gamma_0 = 1, d_0 = 0.05, \tau =$  $0.5, \delta = 0.8, \kappa = 1, d = 0.5$ 

when multiple infections occurs. Shortened infectious period should thus enhance the part of preemption in parasite fitness, while long infectious period should elicit dominance competition. We therefore choose to focus our coevolutionary analysis on model parameters that are the more susceptible to affect those epidemiological features, and compared the coevolutionary outcomes under the coinfection and superinfection models.

# Dominance competition strenghtens selection towards virulent parasites and well-defended hosts

Figures (3.4, 3.6, 3.7) shows that the coevolutionary dynamics exhibits one single co-CSS.

Our first result is that both host resistance and parasite virulence are selected towards higher levels in the superinfection model than in the coinfection model. This can easily be explained by the absence of preemption effects in superinfections. As dominance competition takes a larger place in parasite fitness under superinfections, higher virulence levels are selected for. Allowing for preemptive effects by considering the local coexistence of strains (*i.e.* coinfections) leads to lower levels of investment in virulence. In addition, we have also shown that coinfections induce the emergence of a relatedness effect that is expected to counteract competition effects, thus dampening selection towards high virulence. The host generally respond to the higher parasite investment observed in super-infections by investing more in resistance, in order to counteract the deleterious consequences of infection.

# Inducible defense creates an epidemiological feedback that determines host resistance



FIGURE 3.4 – Coevolutionary singular points as a function of parasite dispersal rate for a) the host resistance and b) the parasite virulence. Red dots refers to results derived from the superinfection model, while blue refers to results derived from the coinfection model. Fixed parameters were set to :  $\epsilon = 5, b_0 = 0.8, \mu = 0.5, \alpha_0 = 0.5, r_0 = 10, r_1 = 0.04, \rho = 0.9, \gamma_0 = 1, d_0 = 0.05, \tau = 1, \delta = 5, \kappa = 1$ 

The force of infection in our model is mainly driven by the parasite dispersal rate *m*. When parasite dispersal is close to the population viability boundaries (respectively low or high enough), the force of infection is weak. While parasite levels of investment remain high across a wide range of dispersal values, host investment is more variable (fig 3.4). As a general result, we find that the host investment in resistance and the force of infection follow an inverse pattern. When the parasite dispersal is low, the host then shows relatively high investment in resistance. In such a case, the disease is rare in the population and hosts are infected at high loads. As the damages induced by the parasite are consequent, but the costs of resistance only paid by a few individuals, investment in resistance is favored. In addition, when the parasite dispersal is low, the opportunities of multiple infections are scarce, and both the coinfection and superinfection models tend to be close to the single-infection model and give similar results.

When dispersal is driven towards the upper viability boundary, the force of infection is low due to the cost of dispersal. Few hosts are infected, with small within-host parasite densities. The host investment in resistance is then favored as a way to control the effects of infection, resulting in even higher recovery rates and lesser mortality risks.

When parasite dispersal is intermediate, the force of infection is maximal. In such a case, the opportunities of multiple infections are common, and increase the competition for infected hosts. As a large fraction of the host population is infected, the demographic costs of resistance are widely incurred, which selects for lower investment. This is a consequence of our assumption made on the distribution of resistance costs. We assumed that only infected individuals pay the costs of resistance, and considered that the cost acts on host fecundity. Doing so, the infection prevalence creates a negative demographic feedback on host population. Selection on resistance therefore generally leads the host towards less investment when the disease is widespread and sufficiently lethal.

Our assumption on the induced nature of resistance costs also partly conditions the way host and parasite investment respond to changes in the recovery rate. Figure (3.6) shows that increased recovery select for both higher virulence and resistance, the effect being more important in the superinfection case. This result is fairly common for the parasite (i.e. increased recovery has been shown to favor exploitation, e.g. van BAALEN (1998)). Recovery induces a positive demographic feedback on the host population, because individuals returning to the susceptible state do not suffer from virulence and counterparts of resistance. Increasing the baseline recovery mechanically shortens the infection duration, and thus the time during which resistance costs are paid. Increased investment in host resistance is thus selected for, as it results in even shorter infectious period, together with a mitigation of the effects of virulence. A previous study on the nature of immune costs (CRESSLER et al., 2015) showed that investment in inducible defenses should be elicited when the associated costs are cheap, or when the probability of infection is low. Our results thus corroborate previous theory, showing that hosts invest in resistance when the disease is globally rare.

# Deviation from $R_0$ optimization emerges from a competition-colonization trade-off

The host investment in resistance according to the host background mortality (fig. 3.7a) shows a quite intuitive pattern. As the host lifespan diminishes, so does the investment in resistance. An intuitive explanation is that the host fecundity is favored over resistance to infectious agents in short-lived species (MILLER et al., 2007). However, the parasite investment seems, at first glance, more counter-intuitive (fig. 3.7b). While virulence seems favored when the host lifespan is short in the case of coinfections, superinfections show the opposite tendency. Such a result can however be understood in terms of optimization principles.

Simple models of parasite evolution state that virulence should be selected towards values that maximizes the basic reproductive ratio  $R_0$  (LION & METZ, 2018). The addition of complexity (*i.e.* multiple infections and host evolution) is expected to cause deviation from the  $R_0$  optimization principle, as it increases the dimensionality of the environmental feedback loop. We have shown that when the parasite evolves alone, virulence should evolve towards higher levels in multiple infection than under the single infection scenario, as a result of the accountance of strain competition. Host evolution does not change this expectation, as the evolution both partner generally leads the parasite to evolve higher virulence than

expected when  $R_0$  is maximized (fig 3.5). We also find that the  $R_0$  optimization principle holds in our model when the host or the parasite are driven towards their viability limit. This can be explained by the reduction of the environmental feedback loop, which can be seen as a consequence of a scenario in which trait evolution is driven by ecological persistence. Near to the viability boundary, the occurence of multiple infection tends to be drastically reduced because when infections are scarce, double infections are scarcer. Thus the environmental feedback loop acting on the parasite should tend to be only determined by the number of susceptible individuals.

On the contrary, when both partner exists far from their viability boundary, we have shown that dominance competition has a larger contribution in parasite fitness. Competitive ability in our model is acquired at the cost of an increased virulence, which decreases the within-host persistence time. This particular feature induces the emergence of a competition - colonization trade-off (MESSINGER & OSTLING, 2009). Competition in our model in determined by the ability of a strain to displace its concurrent at the within-host level, and acts through differences in replication  $r_0\theta$ . The optimization of competition should thus rely on the maximization of  $r_0\theta$  and consequently the maximization of X<sup>\*</sup>. The colonization ability, however, should be optimized by the maximization of the epidemiological  $R_0$ , as shown in eq.(3.19), which decreases with the infection duration. Therefore, as soon as the values of  $\theta$  that maximize  $X^*$  and  $R_0$  are different, the competition colonization trade-off emerges as a consequence of contradictory selective pressures. Not surprisingly, this trade-off is more intense in the superinfection model than in the coinfection model. As superinfections assumes no preemptive effects in strain competition, this enables a stricter competitive hierarchy in parasite, because competitive exclusion always occurs in infected hosts.

Allowing for some preemption through coinfections only leads to a slight deviation from the  $R_0$  optimization. The addition of preemption implies the local coexistence of strains, because exclusion may have not occured at the end of infection. The weak deviation from single-infection models is thus explained by two features that stem from our coinfection framework : (i) the assumption of weak competitive differences, that mechanically dampen the intensity of dominance competition and (ii) the induction of a kin selection effect which always drives selection on virulence in the opposite direction to competition.

## 3.7 Discussion

Our work aims to bridge the gap existing between the ecology of subdivided populations, and theoretical epidemiology assessing coevolution in "attackdefense" traits when multiple infections are possible. Following an approach initiated by RESTIF & KOELLA (2003), we built an epidemiological model under a shared control of transmission, virulence and recovery, where host and parasite



FIGURE 3.5 – Deviation between the coevolved  $R_0$  in the coinfection model (blue curve) and superinfection model (red curve) and the  $R_0$  obtained from maximization knowing the host co-singular strategy. Constant parameters were set to  $b_0 = 1, \mu = 0.5, r_0 = 10, r_1 = 0.04, \rho = 0.9, d_0 = 0.05, \tau = 1, d_0 = 0.05, \epsilon = 5, \alpha = 1, \gamma_0 = 1, \delta = 5, \kappa = 1$ . (a) Deviation is plotted according to the baseline recovery rate  $\tau_0$ . (b) Deviation is plotted according to the host background mortality  $d_0$ 

traits affect epidemiological parameters through the within-host parasite load. In addition, we used a modelling framework anchored in metapopulation ecology to assess parasite evolution in the context of multiple infections, under different regimes of competition.

Our broader result is that parasite competition favors selection towards higher host resistance, and determines the host response to the selective pressures induced by the ecological conditions. When strain competition acts mainly through dominance, virulence evolves towards higher values, and host generally respond by an increased investment in resistance. However, adding preemptive effects in strain competition reduces the overall harm caused by the parasite. Such results are the consequence of two major properties arising from our modelling framework.

First, a competition-colonization (hereafter CC) trade-off emerges from the conflictual selective pressures between the colonization of new susceptibles and the within-host competitiveness (MIDEO, 2009). The first is expected to maximize the epidemiological  $R_0$ , while the second is maximized with  $X^*$ , at the cost of a reduction in local persistence time (MESSINGER & OSTLING, 2009). Such a trade-off is representative of spatially structured populations (TILMAN, 1994), and emerge in our model from limited dispersal between discrete host patches.



FIGURE 3.6 – Coevolutionary singular points as a function of host baseline recovery rate for a) the host resistance and b) the parasite virulence. Red lines refers to results derived from the superinfection model, while blue lines refers to results derived from the coinfection model. Fixed parameters were set to : $\epsilon = 5, b_0 = 0.8, \mu = 0.5, \alpha = 1, r_0 = 10, r_1 = 0.04, \rho = 0.9, \gamma_0 = 1, d_0 = 0.05, \delta = 5, \kappa = 1, d = 0.5$ 



FIGURE 3.7 – Coevolutionary singular points as a function of host background mortality for a) the host resistance and b) the parasite virulence. Red lines refers to results derived from the superinfection model, while blue lines refers to results derived from the coinfection model. Fixed parameters were set to :  $\epsilon = 5$ ,  $b_0 = 0.8$ ,  $\mu = 0.5$ ,  $\alpha = 1$ ,  $r_0 = 10$ ,  $r_1 = 0.04$ ,  $\rho = 0.9$ ,  $\gamma_0 = 1$ ,  $\tau_0 = 1$ ,  $\delta = 5$ ,  $\kappa = 1$ , d = 0.5

Second, a kin selection effect is induced by the local coexistence of strains, and acts in an opposite sense to competition. Relatedness in coinfecting parasite have been shown to lead to various outcomes according to the nature of exploitation behaviour of individuals (BROWN et al., 2002; BUCKLING & BROCKHURST, 2008). In our model, virulence is a consequence of collective exploitation of the host patch by the parasite population(s), and depends on both individual traits and the total parasite load. Our work provides consistent results with the idea that when exploitation is limited by the collective action of individuals, relatedness should favor prudent strategies (although it may also depend on the determinism of epidemiological traits and the nature of within-host interactions, eg. ALIZON & LION (2011)).

A corollary result is that both the CC trade-off and the kin selection effect vary depending on the ecological context. In particular, we have shown that both the parasite transmission success and host demography determine the existence of the CC trade-off. Successful dispersal of parasite propagules can be seen as the degree of coupling between host patches, and reflects the contact intensity of the host population. Such coupling determines the dimensions of the eco-evolutionary feedback loop acting on the parasite. When the infection is rare, the (eco-to-evo) feedback drives selection towards maximized persistence because transmission occurs mostly from infected to suceptibles. Conversely, widespread parasites cause infected individuals to act as a supplementary ecological niche. This causes deviation from the simple optimization of persistence through the epidemiological  $R_0$ , which is a classic result obtained from the study of multiple infections (ALIZON & van BAALEN, 2008; MOSQUERA & ADLER, 1998).

We have shown that when coevolution leads to reduced levels of virulence, the host generally responds by a lesser investment in resistance. This can intuitively be explained by the reduction of the damages induced by the parasite. While not exactly surprising, the resulting qualitative patterns of investment put in perspective what is obtained from the single-infection model when the epidemiological traits are under shared control. In the absence of multiple infections, host investment in resistance is expected to reach its maximum for intermediate parasite virulence (RESTIF & KOELLA, 2003). We did not retrieve this behaviour, and argue that this may result from the epidemiological and demographic feedbacks which depends on the distribution of costs, arising from the infection prevalences. As RESTIF & KOELLA (2003) considered constitutive costs of resistance, there is no change in host fecundity following infection, and thus the magnitude of the costs for the host population remains unchanged when the infection prevalence varies. In our model, the prevalence feeds back on the magnitude of resistance costs at the host population scale, because only infected individuals suffer from reduced fecundity.

The prevalences are driven by two major epidemic features that are the force of infection  $\beta(\sigma, \theta)p_i^*$ , which determine the incidence (number of new cases per unit of time) of the disease, and the infectious period  $\psi(\sigma, \theta)$  which determines

the rate at which the infection ends. Increasing the force of infection corresponds to an increase in dominance competition, and thus we predict that both the superinfection and the coinfection hypotheses state that selection should favor higher virulence (because of enhanced strain competition) and lower resistance (because costs of resistance and widely paid). Conversely, when prevalences are reduced through the reduction in the infectious duration, the parasite virulence is selected towards the optimization of parasite persistence, while host resistance exhibits contrasted dynamics, depending on the resulting demographic feedback (figs. 3.6a, 3.7a).

When a reduced infectious period has a positive demographic feeback on the host population (*e.g.* by an increase in recovery, which increase the density of susceptible individuals), only the parasite is pushed towards its viability limit. We predict that selection should favor high virulence and resistance. This results from both the shared control of epidemic features, and our assumption on the induced nature of resistance. High resistance allows the host to dampen the deleterious effects of the parasite by reducing both transmission and mortality risks, which is a consequence of the shared control. At the same time, increased resistance enhances the increase of recovery, which has twofold benefits, because a recovered host suffers neither from parasite effects, nor from the costs the resistance. The cost of resistance is thus sufficiently cheap to favor investment (CRESSLER et al., 2015).

When the demographic feedback of a reduced infectious period is negative (*i.e.* by an increase in host mortality), both the host and the parasite are driven towards their viability limit. Selection here leads the traits evolution towards persistence. In the coinfection case, this corresponds to an increase in parasite replication and low (but non-zero) resistance, while in the superinfection case, it leads the parasite to reduce its virulence, because most of the competitive advantage is lost with the opportunities of superinfections. Both behaviors, however, correspond to convergence towards the  $R_0$  optimization principle. High virulence is always counter-selected in these cases, because it induces a direct negative demographic feedback on parasite fitness.

We can also hypothesize that the host metapopulation structure also leads to an indirect demographic feedback that can enable selection towards increased resistance and reduced virulence. We considered the host population as a set of patches, some of which are unavailable for the parasite. While neither parasite nor host fitness are sensitive to this assumption in evolution alone (see eqs. 3.9, 3.16), this is not the case when coevolving. By increasing its resistance rate, the host induces a demographic pressure due to the costs on its own birth rate. This decreases the amount of patches available for parasite dispersal. Parasites thus experiment virtually enhanced costs of transmission, because ending in a dead-end with higher probability would have an indirect beneficial effect on host fitness (by reducing the transmission success). Such a feedback induced by the spatial structure is known to favor lower exploitation levels under a wide range of conditions (BOOTS & HARAGUCHI, 1999; MESSINGER & OSTLING, 2009;LION & BOOTS, 2010). This effect may explain why hosts does not always give up on resisting, and corroborates empirical studies suggesting that a diminished reproductive effort following infection can result from host adaptive strategy (HURD, 2001).

We would like to draw attention on some interesting features of our framework. The fitness equation we derived for the parasite evolution (eq. 3.16) enables a straightforward link between several theoretical approaches. By considering a well-mixed host population as a set of discrete patches coupled through parasite dispersal, we showed that the measure of the lifetime population success  $R_m$ (METZ & GYLLENBERG, 2001) is equivalent to the reproductive numbers traditionally used in theoretical epidemiology in the absence of multiple infections (LION & METZ, 2018); (ALMOCERA et al., 2018). Our nested approach also emphazises the now recognized links between fitness in subdivided populations and inclusive fitness theory (AJAR, 2003), as well as the vision of the altruistic nature of virulence-related traits (GRIFFIN et al., 2004). Moreover, it provides a natural framework for multiscale modelling and accounting for a variety of local interactions. The links between the different interaction scales, as well as the evolving individual traits, are defined through quantities that are commonly measured in life sciences (e.g. parasite load, division rate or clearance rate following phagocytosis by macrophages). We believe our methodological framework could thus help empiricists and theoreticians to design system-specific models and experiments to refine our mechanistic understanding of host-parasite interactions.

Another strength of our model is that the emergence of multi-scale selection as well as demographic feedback are blind to the assumptions made on the cost profile between host and parasite traits (*i.e.* it does not depend on particular tradeoff shapes). However, some of our results are expected to be sensitive to several assumptions of our framework.

It is now well-recognized that the choice of the 'take-over' function in multiple infection models can have significant effects on the qualitative outcome of the coevolutionary dynamics, especially relative to the emergence of stable polymorphism (BOLDIN & DIEKMANN, 2008); (MOSQUERA & ADLER, 1998). Our work assumes that any secondary invasion of a host is by definition successful, in the sense where even an invading uncompetitive mutant will be able to produce propagules for a certain time. Such a deterministic behaviour is quite unlikely to occur in natural systems. A natural expansion of our model would account for the early stochastic dynamics of invasion (*e.g.* by defining the probability of multiple infections as a function of competitive traits (see (BOLDIN & DIEKMANN, 2008; KADA & LION, 2015) for examples). Another limitation of our model relies on the assumptions made on the interaction between host defense and parasite growth. We choose a simple model of parasite growth that account for parasite clearance and derive several mechanisms of avoidance and infection clearance at the host population scale. No possibility of tolerance mechanisms are accounted for. This may have important implications for host and parasite coevolution (BEST et al., 2010; CARVAL & FERRIERE, 2010) especially in the case of multiple infections. Tolerance is defined in theoretical works as having a positive effect on parasite fitness (CARVAL & FERRIERE, 2010), and has been shown to be traded-off with resistance in several systems (RÅBERG et al., 2007; SALGADO-LUARTE et al., 2023). Recent studies have shown this particular trade-off may strongly affect modes of selection (directional or fluctuating) and alter the possibility of stable coevolutionnary coexistence (SINGH, 2023). We expect such considerations to greatly affect our results.

The within-host dynamics chosen in our study does not capture the whole diversity of parasite interactions occuring in natural systems, such as production of public goods, or spiteful behaviours (**leinweber2018bacterium**; BASHEY et al., 2012; BUCCI et al., 2011; NIEHUS et al., 2017). Strain competition in our model acts through (i) exploitation competition for the exact same host ressources and (ii) apparent competition against the host's immune system, that can be seen as acting like a generalist predator. However, parasite evolution in our work only account for differences in the intensity of exploitation competition with no possibility to avoid apparent competition. In natural systems, this is achieved through adaptation towards shifts in antigenic determinants that allows new mutant to escape from host immune response (FRYER et al., 2010). It would be interesting to take into account other patterns of within-host parasite interactions in future work.

Following previous works on mutiple infections, we use a quasi-equilibrium assumption to describe the variation in within-host parasite density during competition. Events of co-transmission, or time heterogeneity in the sequence of invasions by multiple parasites for exemple, would certainly lead to different outcome in competition, subsequently reflecting in the coevolutionary dynamics and associated feedbacks. Empirical evidence for such alterations have been reviewed in (DUTT et al., 2022), and can also be suggested by contradictory results obtained by clinical studies (SULLIVAN et al., 2015); (FRY et al., 2019). One of the crucial challenges for future theoretical studies assessing how parasite competition would alter coevolutionary dynamics will rely on our ability to adress how the 'age at secondary invasion' affects the outcome of parasite competition.

**Chapitre 4** 

# Settlers and raiders : Evolution of virulence in spatially structured populations.

Julien D. Lombard, Sébastien Lion, and François Massol

In preparation

# 4.1 Introduction

The study of the evolution of virulence is of particular interest in epidemiology and evolutionary biology. Classical mean-field theory predicts that under the assumption of a trade-off between transmission and virulence (ANDERSON & MAY, 1982), pathogens are expected to evolve towards intermediate levels of harming. This consideration is at the origin of a large body of literature exploring how different sources of heterogeneity affect this classical prediction, and more extensively the eco-evolutionary dynamics of host-pathogen interactions (CHOISY & de ROODE, 2010; FERDY, 2009; KAMO & BOOTS, 2006; KEELING & ROHANI, 2011; SVENNUNGSEN & KISDI, 2009). Among natural sources of heterogeneity, spatial structure has deep consequences on the emegence and propagation of infectious diseases. From social networks in humans and mammals to landscape fragmentation in the wild, spatial complexity shapes both ecological and evolutionary processes of populations and communities. Understanding the spatial spread and evolution of pathogens would thus help decision making in epidemic and wildlife management.

During the last decades, there has been several attempts to build analytical models describing the influence of spatial structure, especially in an epidemiological context (LION & BOOTS, 2010, BEST et al., 2011, KAMO & BOOTS, 2006, HARAGUCHI & SASAKI, 2000). A key result of current spatial theory states that virulence - defined as pathogen-induced mortality - is expected to evolve towards lower levels with increasingly local interactions (BARTLETT & BOOTS, 2021). This prediction is obtained when considering spatial structuring at the population scale, and derives from a clustering phenomenon reflected by an increase in kin competition as well as a from the deleterious consequences of depleting a local pool of susceptible hosts(LION & BOOTS, 2010, BARTLETT & BOOTS, 2021, KAMO & BOOTS, 2006).

However, wild populations exhibit complex structuring in space, including different levels of mixing depending on the spatial scales considered (DAVIS et al., 2007). Within populations, direct contacts among individuals ensure epidemic spread, but contacts between individuals from different populations require the movement of individuals between locations. In such metapopulations (LEVINS, 1969, HANSKI, 1998), pathogen spread and persistence are highly dependent on host dispersal. This requirement imposes additional selective pressures on pathogens, and dispersal could thus be an important driver of pathogen trait evolution, especially virulence (ZILIO et al., 2023, GRIETTE et al., 2015, NØRGAARD et al., 2021). Despite these considerations, few theoretical studies have focused on pathogen evolution in metapopulations. Some successful approaches using the adaptive dynamics framework (GERITZ et al., 1998) showed that spatial structure is also expected to reduce virulence under a trade-off between dispersal and virulence (JESSE et al., 2012) or when transmission is purely horizontal (FERDY, 2009). Especially, FERDY (2009) found that the selection gradient in their model could be written as the sum of two components, with one related to a local selective pressure analoguous to non-spatial models; and the second to the related ness structure of the metapopulation and the competition dynamics of genotypes for colonizing new sites.

However, these models use specific assumptions relative to the transient competition in patches during invasions, or the existence of local endemic states. There is empirical and historical evidence that global pathogen persistence in natural environments can be due to the existence of reservoirs, *i.e.* transitory persistence at a local endemic state (KEELING & GILLIGAN, 2000, SCHMID et al., 2012). In addition, most work on virulence evolution in patchy host metapopulations assumes that invasion dynamics of already occupied patches resolves instantaneously (*i.e.* competition is fully asymmetric), using fixation probabilities or trait values ensuring an *a priori* competitive advantage (MAY & NOWAK, 1994, FERDY, 2009). This consideration is mainly motivated by analytical tractability but simplifies the way species transiently interact at local scales. In addition, one crucial component of metapopulation models is the extinction dynamics which causes random losses of local populations. One can argue that when competitive replacement is a slow process, the temporal scales of extinction and local competition can to some extent overlap and have a non-negligible impact on the outcome of ecological (and consequently evolutionary) dynamics. This may occur through preemptive effects (*i.e.* a benefit to be the first species or genotype colonizing a patch), that have been shown to enhance the probability of coexistence in metapopulation models when the trade-off between competition and colonization is not too strong (CALCAGNO et al., 2006). As the scale of competition, as well as relatedness in structured populations, modulate selective pressures on virulence in structured populations (NOEL et al., 2023, BUCKLING & BROCKHURST, 2008), an explicit consideration of within-patch competition on its outcome has the potential to generate a more realistic mechanistic model of virulence evolution in metapopulations.

In this paper, we aim to explore how competition-colonization dynamics under realistic competition affects the classical predictions on virulence evolution in spatially structured environments. We address this question using an epidemiological extension of JANSEN & VITALIS (2007) modelling framework. We develop a metapopulation epidemiological model that accounts for explicit within-patch dynamics and local endemic states. We analyse the long-term evolution of virulence using adaptive dynamics (GERITZ et al., 1998), integrating explicit within-patch competition with invading phenotypes. We give a particular attention to the fitness gradient derivation and its intepretations in terms of evolutionary forces before describing how evolutionary trajectories respond to ecological parameters of our model. Eventually, we relax some of our more costly assumptions and test the robustness of our results using stochastic simulations.

# 4.2 Model

#### Overview

Our model is based on an extension of the Levins metapopulation model with colonizations and extinctions (LEVINS, 1969). The original model is expanded to account for local demographic and epidemiological dynamics. More precisely, we consider a metapopulation described by a set of patches all connected to each other through limited dispersal. This implicit spatial structure is analogous to Wright's infinite island model (WRIGHT, 1931). We explicitly account for the local dynamics and state that each patch might contain a well-mixed population of hosts and parasites. We describe the within-patch dynamics according to the so-called susceptible-infected-ssuceptible (SIS) model (KERMACK & MCKENDRICK, 1927a) with host logistic growth. We start the following section by detailing the local demographic and epidemiologic dynamics, and then expand this framework to construct the full metapopulation model, according to the methods initially developed by JANSEN & VITALIS (2007) and which we adapt to epidemiological models.

#### Single-patch dynamics

We consider a haploid and asexually reproducing population of hosts. The local dynamics obey the following ODE system :

$$\frac{dS}{dt} = [b_0 - b_1(S+I)]S - (\mu+d)S - \beta(\alpha)SI + \gamma I$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta(\alpha)SI - (\gamma + \alpha + d + \mu)I$$
(4.1)

Susceptible hosts reproduce at a rate  $b_0$  and die at a rate  $\mu$ . We assume that density dependence occurs only through natality with a magnitude  $b_1$ . The parasite is transmitted by direct contact between infected and susceptible at a rate  $\beta$ , and infected individuals recover at a rate  $\gamma$ . Parasite virulence  $\alpha$  acts as an additionnal mortality rate on infected individuals. Host individuals disperse at a rate d regardless of their infectious status. Following the usual approach of theoretical evolutionary epidemiology, we assume a trade-off between parasite transmission and virulence, and define infectious contact rate  $\beta(\alpha)$  as an increasing saturating function of  $\alpha$ . Doing so, we assume that both virulence and infectivity are the reflect of host exploitation by the parasite (ALIZON et al., 2009), and that higher infectivity can only be achieved through a decrease in the infectious period. In most applications we use  $\beta(\alpha) = \beta_0 \frac{\alpha}{1+\alpha}$ , with  $\beta_0$  the maximal contact rate. The flow diagramm of state transitions described by system (4.1) is shown in (fig. 4.1a).

System (4.1) has three equilibria of the form  $\{S = 0, I = 0\}$  which is the trivial fixed point corresponding to an empty local population,  $\{S = S^*, I = 0\}$  which corresponds to a disease-free equilibrium, and  $\{S = \tilde{S}, I = \tilde{I}\}$  which corresponds to

an endemic equilibrium with a constant fraction of the population that is infected. Analytical expressions for the equilibria are given in appendix (B.1). It is possible to compute for this model the basic reproduction number  $R_0$  (DIEKMANN et al., 1990), which is given by :

$$R_0 = \frac{\beta(\alpha)S^*}{d + \mu + \alpha + \gamma}$$
(4.2)

It can be shown that the endemic equilibrium is feasible if and only if  $R_0 > 1$ .

#### Metapopulation dynamics

We now describe a metapopulation composed of a large number of patches equally connected. Motivated by analytical tractability, we assume a separation of time scales between the local (within-patch) and global (between-patch) dynamics. That is, we consider that the host densities of any local population experiencing a colonization event will quickly reach an ecological equilibrium before any further immigrant is received. Doing so, we assume that a local population can only be found in one of the three states given by system (4.1) equilibria. Our metapopulation model thus tracks the fraction of patches in a particular equilibrium, and transitions between local equilibria following dispersal events. We note  $p_0$ ,  $p_u$  and  $p_e$  the fraction of patches that are empty, at disease-free equilibrium or at endemic equilibrium respectively. The metapopulation dynamics is thus given by :

$$\frac{\mathrm{d}p_u}{\mathrm{d}t} = c_S p_0 (S^* p_u + \tilde{S} p_e) - c_I \tilde{I} p_u p_e - \epsilon p_u$$

$$\frac{\mathrm{d}p_e}{\mathrm{d}t} = c_I \tilde{I} p_u p_e - \epsilon p_e$$
(4.3)

with  $p_0 = 1 - (p_u + p_e)$ . Empty sites are colonized by susceptible individuals at a rate  $c_s$ . Parasites can colonize disease-free sites through the dispersal of infected individuals, which occurs a rate  $c_I$ . Patches return to the empty state following local catastrophes that happen at a rate e. The flow diagram corresponding to the transition states described by system (4.3) is presented in figure (4.1b), and the full set of parameters and their description is summarised in table (4.1). Note that in the absence of parasite (*i.e.*  $p_E = 0$ , the model reduces to LEVINS (1969) model.

Model (4.3) has two non-trivial equilibria : { $p_0 = p_0^*$ ,  $p_u = p_u^*$ ,  $p_e = 0$  }, corresponding to a disease-free metapopulation; and { $p_0 = \tilde{p_0}$ ,  $p_u = \tilde{p_u}$ ,  $p_e = \tilde{p_e}$ } corresponding to an endemic metapopulation equilibrium where a constant fraction of sites are at local endemic equilibrium. Explicit expressions for the equilibria are given in appendix (B.1). In addition, for our assumption of a time-scale separation between local and global dynamics to hold, we require that the local dynamics is

fast compared to the patch lifespan. This can be mathematically translated into  $b_0 - \mu - d \gg \epsilon$  where  $b_0, \mu$  and d are given in (4.1) and  $\epsilon$  in system (4.3).



(B)

FIGURE 4.1 – Flow diagram of the local (a) and metapopulation (b) models dynamics

### **Colonization rates**

We detail here the rate at which new local host and parasite populations are founded with the dispersal of individual host. We note  $c_s$  the rate at which new local host populations are founded in empty patches, which takes the form :

$$c_s = m\pi_h \tag{4.4}$$

where  $m = d(1 - \rho)$  is the effective dispersal rate of individuals. Here *d* is the local dispersal rate from system (4.1) and  $\rho$  is the cost of dispersal, such that the

- B	D'I 'IM '		
Raw parameter	Biological Meaning	Unit	Scale
$b_0$	Birth rate	time <sup>-1</sup>	Local
$b_1$	Strength of density dependance on births	time <sup>-1</sup>	Local
μ	Death rate	time <sup>-1</sup>	Local
d	Dispersal rate	time <sup>-1</sup>	Local
β	Infectious contact rate	time <sup>-1</sup>	Local
γ	Recovery rate	time <sup>-1</sup>	Local
α	Virulence rate	time <sup>-1</sup>	Local
ρ	Dispersal cost	None	Global
e	Extinction rate	population.time <sup>-1</sup>	Global
Composite parameter			
$m = d(1 - \rho)$	Effective dispersal rate	time <sup>-1</sup>	Global
$\pi_h$	Stochastic extinction probability for the host following colonization	None	Global
$\pi_p$	Probaility of epidemic outbreak	None	Global
$\pi^{r}$	Probability of a successful reinvasion by the parasite	None	Global
$\tilde{p_0}$	Fraction of empty sites at metapopulation endemic equilibrium	None	Global
$p_u$	Fraction of disease-free sites at metapopulation endemic equilibrium	None	Global
<i>p</i> <sub>e</sub>	Fraction of endemic sites at metapopulation endemic equilibrium	None	Global
$\phi_{mr}$	Initial Fraction of the mutant when reinvaded by a resident	None	Local
$\phi_{rm}$	Initial Fraction of the mutant when reinvading a resident patch	None	Local
$ au = m \tilde{I} \tilde{p_e}$	Reinvasion pressure by the resident parasite at its equilibrium	population <sup>-1</sup> .time <sup>-1</sup>	Global

TABLE 4.1 – Model p	parameters description
---------------------	------------------------

probability that an individual survives during dispersal is  $(1 - \rho)$ .  $\pi_h = 1 - \frac{d+\mu}{b_0}$  is the probability that an initially founded population reaches a critical size that prevents it from stochastic extinction (GOEL & RICHTER-DYN, 2016; JANSEN & VITALIS, 2007). This probability is obtained by the use of a banching-process approximation of the early dynamics of the host when it colonizes an empty patch, the derivation of which is described in appendix (B.2).

The colonization of disease-free patches by parasites occurs through the dispersal of infected hosts, and is described by

$$c_I = m\pi_p(\alpha) \tag{4.5}$$

where  $\pi_p(\alpha) = 1 - \frac{1}{R_0(\alpha)}$  is the probability that an epidemic outbreak occurs following the invasion by an infected individual. This corresponds to the establishment probability of a new parasite population in a disease-free patch, the derivation of which is detailed in appendix (B.2).

# 4.3 Evolutionary analysis

We now consider a monomorphic metapopulation at its endemic equilibrium. We determine the conditions for a rare mutant with trait value  $\alpha_m$  to invade. Thus we denote quantities that depend on the mutant trait (resp. the resident trait) using a subscript *m* (resp. *r*). As the derivation of a criterion for local invasion of the mutant pathogen would not guarantee invadability of the metapopulation, we use as a fitness measure the population lifetime colonization success, that is the number of local populations secondarily infected from an initial infected population founded by a focal mutant. This is analogous to the number of successful emigrants

 $R_m$  (METZ & GYLLENBERG, 2001 MASSOL et al., 2009, AJAR, 2003). The invasion fitness derivation is based on the methods developped in JANSEN & VITALIS (2007) and PILLAI et al. (2012).

#### Competition in a shared patch

The patchy structure of the metapopulation leads us to consider the number of emigrants that are produced when the mutant is not the only strain occupying a patch (*i.e.* after invading a resident endemic patch or being reinvaded by the resident in a mutant patch). We therefore consider the case where the two strain can coexist within a patch. We note  $I_m$  and  $I_r$  the densities of host infected with the strains *m* and *r* respectively, and describe the dynamics for the numbers of infected individuals in shared patches by :

$$\frac{dI_r}{dt} = \beta(\alpha)SI_r - (\alpha + d + \gamma + \mu)I_r$$

$$\frac{dI_m}{dt} = \beta(\alpha_m)SI_m - (\alpha_m + d + \gamma + \mu)I_m$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{dI_r}{dt} + \frac{dI_m}{dt}$$
(4.6)

We show in appendix (B.3) that competition acts through the differential mortality and infection rates of the strains, *i.e.* through the quantity  $(\beta(\alpha_m)S - \alpha_m) - (\beta(\alpha_r)S - \alpha_r)$ . Thus, describing its outcome leads to specify the dynamics of the frequency of the mutant strain f(t) following a given secondary invasion. Assuming that mutations have a small phenotypic effect (*i.e.*  $\alpha_m \approx \alpha_r$ ), the total densities of susceptibles and infected individuals in a shared patch reach quasiequilibrium values  $\tilde{S}^{\phi}(t)$  and  $\tilde{I}^{\phi}(t)$  that slowly changes through time with f(t). The complete derivation of the dynamics of f(t) is described in appendix (B.3). An explicit expression can be found assuming that  $\tilde{S}^{\phi}(t)$  remains constant at first order, which yields :

$$f(t) = \frac{\phi}{\phi + (1 - \phi) \exp^{-t\Delta_{\phi}}}$$
(4.7)

Where  $\phi$  refers to a particular initial frequency of mutants in a patch where mutants and residents compete. We are interested into two initial conditions that reflect the reinvasion scenarii :

 $\phi_{rm} = \frac{1}{\tilde{I}_r + 1}$  the initial mutant frequency after it re-invades a resident endemic patch and  $\phi_{mr} = \frac{\tilde{I}_m}{\tilde{I}_m + 1}$  the initial mutant frequency after being re-invaded by a resident.

In addition we define

$$\Delta_{\phi rm} = \left[\beta(\alpha_m)\tilde{S}(\alpha_r) - \alpha_m\right] - \left[\beta(\alpha_r)\tilde{S}(\alpha_r) - \alpha_r\right]$$
$$\Delta_{\phi mr} = \left[\beta(\alpha_m)\tilde{S}(\alpha_m) - \alpha_m\right] - \left[\beta(\alpha_r)\tilde{S}(\alpha_m) - \alpha_m\right]$$

#### Invasion fitness of a rare mutant

We follow the fate of a rare focal mutant and determine the number of successful emigrants produced from a patch initially founded by the focal individual. This number is equal to the sum of emigrants produced in each different states in which the patch can exist, weighted by the time passed in each of those states (MASSOL et al., 2009).

In order to keep our analytical work tractable, we restrict the number of invasions a site can receive during its lifespan to two. That is, when a disease-free site is invaded by a particular strain, it can only be reinvaded once by the other. Such an assumption has already been used in the context of dispersal evolution (JANSEN & VITALIS, 2007), and virulence evolution (van BAALEN & SABELIS, 1995a). We disentangle the number of invaders a patch have received at the monomorphic equilibrium by extending system (4.3) into :

$$\frac{dp_{u}}{dt} = c_{S}p_{0} \left[ S^{*}p_{u} + \tilde{S}(p_{1} + p_{2}) \right] - c_{I}\tilde{I}p_{u}(p_{1} + p_{2}) - \epsilon p_{u} 
\frac{dp_{1}}{dt} = c_{I}\tilde{I}p_{u}(p_{1} + p_{2}) - c_{I}\tilde{I}p_{1}p_{2} - \epsilon p_{1} 
\frac{dp_{2}}{dt} = c_{I}\tilde{I}p_{1}p_{2} - \epsilon p_{2}$$
(4.8)

Solving system (4.8) allows us to break down the metapopulation endemic equilibrium, to assess how many patches have been invaded once by infected hosts. We thus note  $\tilde{p_1}$  and  $\tilde{p_2}$  the number of patches that have respectively received one or two invasions by infected hosts at monomorphic equilibrium. Note that setting  $p_1 + p_2 = p_e$  allows us to recover system (4.3).

In addition, we need to determine the probability for a rare mutant to trigger an epidemic in a patch that is at the endemic resident state. We thus define  $\pi_{rm}$ the probability that strain *m* successfully triggers an epidemic in a patch already occupied by strain *r*, whose functional form is given by :

$$\pi_{rm} = \left\{ \begin{array}{ll} 1 - \frac{R_{0r}}{R_{0m}}, & \text{if } R_{0m} > R_{0r} \\ 0, & otherwise \end{array} \right\}$$
(4.9)

Note that our notation supposes that conversely,  $\pi_{mr}$  refers to the probability that the resident strain successfully reinvades a patch that is occupied by the mutant. This probability can be straighforwardly obtained by swapping the indexes of

eq.(4.9). The mathematical justification for the use of this expression is provided in appendix (B.2).

In order to obtain a palatable expression for the fitness of a rare invading mutant, we define the rate at which residents try to reinvade mutant patches around its equilibrium as  $\tau = m \tilde{I} p_e$ .

Dropping the dependency on the resident trait for notational convenience, and denoting quantities that depend on the mutant trait with a subscript m, we obtain the following fitness function for the number of dispersers produced by a rare mutant :

$$W(\alpha_m, \alpha) = m \tilde{p_u} \pi_m^p \left[ \frac{\tilde{I_m}}{\epsilon + \tau \pi_{rm}} + \frac{\tau \pi_{rm}}{\epsilon + \tau \pi_{rm}} \int_0^\infty F_m^{\phi_{rm}}(t) \exp^{-\epsilon t} dt \right] + m \tilde{p_1} \pi_{mr} \int_0^\infty F_m^{\phi_{mr}}(t) \exp^{-\epsilon t} dt$$
(4.10)

The focal individual lands in a disease-free patch with a probability  $p_u \pi_m^p$ . Following this, the patch will produce  $m\tilde{I_m}$  migrants per unit of time until it becomes extinct or re-invaded by the resident strain. The re-invasion happens with a probability  $\frac{\tau \pi_{rm}}{\epsilon + \tau \pi_{rm}}$ .

If reinvaded, the patch will produce  $m \int_0^\infty F_m^{\phi_{rm}}(t) \exp^{-ct} dt$  additionnal dispersers before extinction occurs. We describe the amount of individuals infected by the mutant strain through time after a given reinvasion by :

$$F_m^{\phi}(t) = \tilde{I}^{\phi}(t) f^{\phi}(t) \tag{4.11}$$

where  $I^{\phi}(t)$  refers to the quasi-equilibrium total density of infected individuals in a shared patch,  $f^{\phi}(t)$  the frequency of the mutant strain at time *t* starting from initial condition  $\phi$ , and  $\exp^{-\epsilon t}$  the probability that the patch has not experienced extinction *t* times after being revinvaded.

The focal individual lands in an endemic patch with a probability  $\tilde{p_1}$  and successfully reinvades with probability  $\pi_{mr}$ . Then the patch will produce  $m \int_0^\infty F_m^{\phi_{mr}}(t) \exp^{-\epsilon t} dt$  migrants before extinction.

Although equation (4.10) contains piecewise-defined terms due to the nature of our reinvasion probability  $\pi^r$ , it is possible to show that the fitness function used is differentiable around  $\alpha = \alpha_m$ , a formal proof of which is given in appendix (B.4).

#### Selection gradient

We now look for the evolutionary singular points of the dynamics and their stability using the classic adaptive dynamics framework (GERITZ et al., 1998). This is achieved by deriving the selection gradient, that is the first order derivative of the fitness function with respect to the mutant trait, evaluated at neutrality (*i.e.*  $\alpha_m = \alpha$ ). This leads to the following expression, where all the remaining derivatives are evaluated at neutrality :

$$\frac{\partial W}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r} = \frac{1}{\tilde{I}} \frac{\partial \tilde{I_m}}{\partial \alpha} + \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha} - \frac{\tau}{\epsilon} 2\phi_{rm} \frac{\partial \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m}$$
(4.12)

Extensive details on the computation of the selection gradient are provided in appendix (B.5). The first two terms refers to the change in the production of dispersers when the mutant colonizes a disease-free site. This change acts through both the equilibrium population size  $\tilde{I}$  and the establishment probability  $\pi_m^p$ . As the parasite fitness is measured in terms of dispersing infected hosts, an increase in infected density is always beneficial, because dispersal linearly depends on it. In addition, change in the establishment probability  $\pi_m^p$  occurs through a variation in the parasite epidemiological  $R_0$ .

The last term of (4.12) correspond to the change in parasite competitive ability (*i.e. the ability of founding a local population in an already occupied patch*). Such a change acts through the probability of a successful reinvasion  $\pi^r$ . It is written as a negative effect, because our equation displays  $\pi_{mr}$  which is the probability for a mutant to be reinvaded by the resident strain, and thus experiment a loss of disperser production due to competition. However, as

$$\frac{\partial \pi_{rm}}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha} = -\frac{\partial \pi_{mr}}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha}$$
(4.13)

it is then straightforward to determine that a mutant that is more likely to "resist" to a reinvasion is also more likely to reinvade the resident strain, and to outcompete it. Note that the reinvasion probability of one strain by the other only depends on differences in  $R_0$ .

## Optimization principles and emerging competition-colonization tradeoff.

From equation (4.12), we see that selection is mainly driven by the sign of two quantities that are  $\tilde{I}$  and the epidemiological  $R_0$  (through the establishment probabilities  $\pi_p$  and  $\pi_r$ ). We saw that the first two terms of our selection gradient could be interpreted as a change in colonization ability, while the last would refer to the change in competitive ability. While the colonization ability of a strain can be expressed by the product of infected density and  $R_0$ , the within-patch competitiveness only depends on the basic reproductive number  $R_0$ .

Thus, if one imagines a metapopulation where fitness is only determined by the mutant ability to compete with the resident strain - *i.e.* that there is virtually only endemic patches at equilibrium-, then the third term of the selection gradient

should have more weight in determining parasite fitness. Virulence should consequently be pushed towards values that maximize  $R_0$ , and therefore lead to an optimum corresponding to a continuously stable strategy (LION & METZ, 2018). Conversely, if one thinks about a metapopulation where fitness is only determined by the ability to colonize empty patches - *i.e.* if reinvasions are not allowed-, then selection should be driven by the first term of the selection gradient and tend towards the maximization of the quantity  $\tilde{I}_m \pi_m^p$ . This correponds to virulence values that ensure the parasite to i) successfully establish in disease-free patches and ii) reach high equilibrium densities that allows to produce large amounts of dispersers. For the whole range of intermediate conditions where both colonization and competition would have significant effect on fitness, selection on virulence is subject to two opposed optimization principles : one maximizing the local density of infected individual and establishment probability, in order to ensure a maximal production of disperser; and the other maximizing  $R_0$ , ensuring a higher competitive ability. As soon as the virulence value that optimizes the infected density differs from the one that optimizes  $R_0$ , selection cannot drive traits values towards optimal competition and colonization at the same time, which defines the occurence of a competition colonization trade-off in the model.

Figure (4.2b) shows the distance between singular values obtained from solving equation (4.12) for  $\alpha$  and the ones that should be found when the system optimizes  $I \pi_p$ . The model tends to obey this optimization principle when dispersal propensity goes towards its (upper or lower) boundaries. Metapoplation boundaries also correspond to the conditions with the lowest fraction of endemic sites (fig. 4.2a), and consequently to the lowest fraction of invadable sites around the resident eqlibrium  $p_{e1}$ . As this fraction determines the magnitude of the second term of the gradient in the fitness, it is not suprising to observe that evolutionary trajectories tends towards optimizing colonization success when reinvasions are scarce.

#### **Evolutionary singular strategies**

In this section we look for the endpoints of evolutionary dynamics that fall in the viability domain of parasite population. This is achieved by studying  $\alpha$  values that cause the r.h.s. of eq.(4.12) to vanish. We study singular points of the evolutionary dynamics for which we have  $R_0 > 1$  and  $\frac{mIp_e}{\epsilon} > 1$ , which ensures the metapopulation equilibrium to be attainable. For each of those feasible singular strategy, we evaluate its dependence on particular parameters, as well as its stability. The stability of singular strategies is given by the second derivative of eq.(B.17) with respect to the mutant trait. We also study convergence stability of singular strategies by studying the derivatives of eq.(4.12), according to te methods described in GERITZ et al. (1998). We find that singular virulence :



FIGURE 4.2 – (a) Equilibrium fractions of infected sites according to the dispersal propensity d, for  $\alpha = 0.15$ , (b) Singular values of  $\alpha$  according to those that maximize the quantity  $\tilde{I}\pi_p$ , for  $d \in [0.05, 1.45]$ . Other parameters were fixed to :  $b_0 = 2.5, b_1 = 0.01, \gamma = 1.5, \epsilon = 0.1, \beta_0 = 1, \rho = 0.95, \mu = 0.5$ 

 Increases with dispersal propensity d : In our model, the effects of an increase in dispersal are twofold : i) it determines how likely successful infected dispersers gain access to largest amounts of susceptible individuals by increasing mixing at the metapopulation scale and ii) causes a local depletion of individuals in patches from which host individuals disperse, as well as a global depletion of individuals at the regional scale due to dispersal cost. The first effect is expected to select towards higher virulence, because infected individuals would experience larger densities of susceptibles, while the second is expected to select towards lower virulence, as the dispersal cost has a detrimental effect on the host populations. Here the first effect seems to dominate the second. It has been shown that the feedback loop on virulence selection in simple population models is mainly mediated by the availability of susceptible individuals for the pathogen to transmit (DAY & GANDON, 2007) and that, more generally, an increase in ressource availability allows for an increased exploitation (CRESSLER et al., 2016). Thus, from the parasite point of view, intermediate dispersal correspond to increased chances to reach disease-free patches with large amounts of ressources, which can explain the observed result (4.3a). However, when dispersal is too high, the costs of dispersal induces a reduction in the colonizations rates (fig. 4.2a), increased virulence in this case

could be seen as a way for parasite population to enchance their persistence by an increased exploitation of the hosts.

- Increases with the strength of density-dependence  $b_1$ : In our model, the carrying capacity of a patch in the absence of parasite can be expressed as  $S^* = \frac{b_0 (\mu + d)}{b_1}$ . Thus with everything else being equal, an increase in  $b_1$  corresponds to a decrease in the carrying capacity  $S^*$ . Thus, virulence increases when the carrying capacity decreases (4.3b). This can be explained by several consequences acting at the metapopulation scale. When the strength of density-dependance increases, the decrease in population sizes is also accompanied by a decrease in local prevalences. Because local parasite viability and colonization success depends on its  $R_0$ , which itself depends on  $S^*$ , it causes the fraction of disease-free patches to reach higher values. Parasites that disperse successfully with infected hosts should thus land in disease-free patches with higher probability. The observed increase in virulence may thus be reached as a mean to compensate the decrease in parasite colonization ability, and enhance parasite persistence through dispersal towards disease-free patches.
- Decreases with extinction rate ε : Extinction causes a total wipeout of local populations, and increases the rate at which endemic and disease-free patches return to the empty state. This causes a global decrease in the expected amount of infected dispersers produced by a patch and a lower availability of susceptible hosts at the global scale. These two effects causes a largely decreased amount of transmission opportunities at the metapopulation scale, and then could drive selection towards a more prudent level of exploitation (4.3c).



FIGURE 4.3 – Evolutionarily singular strategies as a function of model parameters. Blue parts of the curves correspond to continuously stable strategies, while red parts refers to branching points. When fixed, parameters were set to :  $b_0 = 1, b_1 = 0.01, \gamma = 1.5, d = 0.75, \beta_0 = 1, \rho = 0.95, \mu = 0.5, \epsilon = 0.05$ . (a) Singular virulence as a function of the dispersal rate *d*. (b) Singular virulence as a function of the strength of density-dependence  $b_1$ . (c) Singular virulence as a function of the extinction rate  $\epsilon$ .

#### Evolutionary branching emerges from spatial coupling

Our most unexpected result is the change in stability of singular virulence according to various parameters, making a branching point to emerge (figures 4.3a,4.3c). It has been shown (LION & METZ, 2018) that evolutionary models subject to optimization principles are prevented from evolutionary branching. Our results are in accordance with this finding, as the configurations that lead to the emergence of a branching point are those for which selection deviates sufficiently from the optimization of persistence - *i.e.* when the competition-colonization trade-off is sufficiently strong-. The emergence of branching can thus be understood in terms of the patchy structure of the metapopulation and the underlying colonization-extinction process. As a general finding, we can see (fig. 4.4) that intermediate values of host dispersal and low extinction rates are required to observe branching of parasite virulence.

As described in the previous section, deviation from optimization principle is achieved when the competition between mutant and resident is sufficiently intense. This happens when the fraction of endemic sites is high enough for competition to occur on a regular basis. A high fraction of endemic patches are attainable when dispersal is intermediate (fig. 4.2a), or when patch lifespan is sufficiently long (*i.e.* the extinction rate is low). In addition, the extinction rate also modulates the way competition occurs at the local scale. Because we modelled explicitly the replacement dynamics following reinvasions, competitive replacement of strains occur during a given time period. Therefore, competitive exclusion is not likely reached when extinction happens.

If extinction are infinitesimally rare, then the time during which a strain benefits from priority does not contribute for a significant part to its fitness compared to the time spent alone, because exclusion is likely to occur relatively fast compared to the patch lifetime.

On the other hand, when extinctions are sufficiently frequent, the effect of reinvasions is all the less significant on fitness, because extinction the reinvasion windows are shorter. Under this scenario, a better competitor will only produce a small number of offspring before the patch goes extinct. This defines two limit regimes of competition : preemptive competition and dominance competition (CALCAGNO et al., 2006), corresponding to (respectively) low and large extinction rates. Following this, we determine that branching occurs for mixed regimes of competition, where both preemption and dominance effects are present.

#### **Stochastic simulations**

The analytical framework used in this paper relies on several specific assumptions, most of which are motivated by analytical tractability. In particular, we assumed in this work that dispersal events only occur between populations at equilibrium, and that a given patch could only receive up to two dispersers. However,



FIGURE 4.4 – Stability of singular values of  $\alpha$  according to dispersal propensity *d* and extinction rate  $\epsilon$ . Red points refers to branching points, blue points to continuously stable strategies. Fixed parameter values were set to :  $b_0 = 2.5, b_1 = 0.01, \gamma = 1.5, \beta_0 = 1, \rho = 0.95, \mu = 0.5$ 

such tractable situations are not likely to rule realistic systems. In addition, we formulated equations (B.17) and (4.12) by incorporating a deterministic corrections for epidemic stochasticity. These corrections - which takes the form of the probabilities  $\pi_p$ ,  $\pi_{rm}$  and  $\pi_{mr}$  - rely on large population sizes, and also require the susceptible subpopulation of an endemic patch to remain large as well. As our model considers that dispersal causes a depletion of individuals in local populations, this approximation could break down, especially when the theoretical framework predicts low population densities.

In order to relax those assumptions and assess the quality of our approximation, we developed a stochastic simulation model and compared its behaviour to our theoretical predicitons. The algorithm uses  $\tau - leaping$  (GILLESPIE & PETZOLD, 2003a) to accelerate Gillespie's method of simulating large stochastic systems, and was adapted for metapopulations. The main principles of the algorithm are detailled in appendix (B.6) and the code is available on GitHub<sup>1</sup>.

Our approximation provides quite accurate results. We generally retrieve the qualitative behaviour expected from our analytical results (fig.4.5) with virulence increasing with dispersal propensity, despite a slight overestimation of the singular virulences. However, our simulation model shows a higher level of inaccuracy for very high values of *d*. Such increased simulation variance is due to the reduction

<sup>1.</sup> https://github.com/julombard/Virulence-Dispersal-evolution



FIGURE 4.5 – Singular viurlence predicted by the analytical model (orange curve) and evolved virulence from the stochastic simulation model, with mean and standard deviations (blue curve) from 15 simulation replicates, as a function of dispersal propensity *d*. The *RMSE* criterion shows the mean deviation between the average simulated virulence (blue dots) and the theoretical sinularities (orange dots). Fixed parameters were set to :  $b_0 = 2.5, b_1 =$  $0.01, \gamma = 1.5, \beta_0 = 1, \rho = 0.95, \mu = 0.5$ 

in local populations sizes when dispersal is pushed towards its highest levels, which enhances the effects of demographic and epidemiologic stochasticity. In addition, we retrieved the expected evolution of virulence, which obeys the colonization optimization principle in the vicinity of the population viability boundaries (fig.4.2b).

We also quantitatively compared our analytical predictions for the evolutionarily singular points to the stochastic simulation results (4.5). As a quantitative measure of accuracy, we use the root mean square error between the average of 15 replicates of long-term run simulations (2000 time steps) , and the theoretical singularity predicted by our analytical model. We measure the accuracy of Our model shows relatively accurate results (RMSE = 0.048). One can note that the prediction error is higher for dispersal values that correspond to the highest deviations from our optimization principle (fig. 4.2b). According to our analytical results, such a behavior should be expected, as the singular point is predicted to be a branching point (fig. 4.3a). Evolutionary branching was also observed in our
stochastic simulations (for which a single-run illustration is provided in fig. 4.6). Such a branching event would correpond to the emergence of two "specialists" strains, the lowest virulent being favored for the colonization of new disease-free patches, and the other for the take over of infected patches. However, such a branching event did not led to the stable and indefinite coexistence of strains, as one of the two branches always went extinct. Thus, the evolutionary dynamics seemed to loop over the branching point.



FIGURE 4.6 – Phenotypic distribution of virulence for a single-run simulation, starting from a monomorphic population with  $\alpha = 0.15$ . Parameters were set to :  $\epsilon = 0.05, b_0 = 2.5, b_1 = 0.01, \gamma = 1.5, \beta_0 = 1, \rho = 0.95, \mu = 0.5, d = 0.6$ 

#### An alternative derivation of the fitness gradient

Eventually, we propose to study a particular case of our model, in which stochasticity in the reinvasion of endemic patches is simply omitted. That is, we assume for the following section that  $\pi_{rm} = \pi_{mr} = 1$ . As expected, it leads to a new invasion fitness that is only slightly changed compared to equation (B.17) :

$$W'(\alpha_m, \alpha) = m p_u \pi_m^p \left[ \frac{\tilde{I}_m}{\epsilon + \tau} + \frac{\tau}{\epsilon + \tau} \int_0^\infty F_m^{\phi_{rm}}(t) dt \right] + m \tilde{p}_1 \int_0^\infty F_m^{\phi_{mr}}(t) dt$$
(4.14)

In spite of being apparently simpler than our initial invasion fitness, eq.(4.14) leads to a totally different selection gradient (see appendix **B.5**) :

$$\frac{\partial W_{alt}}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r} = \frac{\epsilon}{\epsilon + \tau} \left[ \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} \right] \\ \frac{\tau}{\epsilon + \tau} \left[ \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} R - \left( \frac{p_1^*}{p_2^*} \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} - \frac{p_1^*}{p_2^*} \frac{1}{\epsilon} \right) \bar{R} \right]$$
(4.15)

where *R* and  $\bar{R}$  are the relatedness and unrelatedness ( $\bar{R} = 1 - R$ ) measures in metapopulations (we refer the reader to JANSEN & VITALIS (2007) appendices for the complete derivation of relatedness measures). Relatedness is here defined as the probability of identity between two different individuals sampled at random in a given patch relative to the whole metapopulation, and is analoguous to the interaction probability of two mutants. Equivalently, the unrelatedness can be tought as the probability for two individuals (one mutant, and one resident) to interact, and thus, compete. The huge differences between equations (4.12) and (4.15) comes from our reinvasions probabilities, that are not evaluated to zero anymore around  $\alpha_m = \alpha$  in eq. (4.15). The terms of the first line has the same interpretation than the first and second terms of (4.12). The factor term  $\frac{\epsilon}{\epsilon+\tau}$  correspond to the probability for a patch to get extinct before any secondary invasion has occured. This is followed by a term that counts the change in the infected density  $\tilde{I_m}$  and the probability to successfully land in a disease-free patch  $\pi_p$ . The first line of can thus be tought as a change in the colonization success of the parasite.

The factor term on the second line refers to the probability that a patch experiment a secondary invasion. The first term between bracket refers to the change in  $R_0$  through the quantity  $\pi_p$ . It is written as a beneficial effect, because in increase in parasite  $R_0$  also correspond to the minimization of the within-patch susceptible density (LION & METZ, 2018), which prevents from reinvasions by the resident strain. The two last term of the third line can be interpreted in terms of the kin structure in shared patches. The term in R correspond to the change in infected density, which also benefit to the production of dispersed relatives. Eventually, since  $\bar{R}$  can be intepreted as the probability of interaction between the mutant and the resident, the last term of the selection gradient can be seen as a competition term between strains that coexist in a patch. Note that the precise effect of relatedness and competition in eq.(4.15) rely on the sign of  $\frac{dI_m}{da_m}$ . However, we find that competition and relatedness always have an opposite effect on virulence evolution. That is, if competition leads parasite virulence to be selected for higher levels, then the relatedness will, at least, dampen this effects through selection for lower levels, adn the resulting selective force will rely on the fraction of invadable patches  $p_1$ .

It is worth noticing that the evolutionarily singular strategies found by solving  $\frac{\partial W'(\alpha,\alpha_m)}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m=\alpha}$  for  $\alpha$  always showed a single CSS point and did not allowed for branching (not shown). In addition, the quantitative comparison between the anly-tical continuously stable strategies found and our simulation results showed much

higher deviations than observed by the ones given by eq.(4.12). Thus, despites carrying analytical insights, eq.(4.14) appears to be a poor predictor of the evolutionary dynamics described by the infinitesimal stochastic process of our model.

One could however note that eqs. (4.12) and (4.15) are strictly equal when there are no reinvasions (because in such a case, R = 1 or  $\pi_{rm}^r = \pi_{mr}^r = 0$ ). In the case where R = 1, it should therefore be possible to write the eq.(4.16) as :

$$\frac{\partial W_{alt}}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r} = \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} R$$
(4.16)

## 4.4 Discussion

In this paper, we studied the evolutionary dynamics of virulence in a metapopulation with extinction-colonization dynamics. Using an assumption of time scale separation between local and global dynamics, we derived an analytical expression for the selection gradient. We found that the inclusion of a spatially implicit metapopulation framework SIS model changed the dynamics of virulence towards lower levels and could lead to evolutionary branching for a wide range of parameter values. Branching can be explained by the deviation of the fitness function from optimization principles due to the existence (and intensity) of a competitioncolonization trade-off. From extensive stochastic simulations, we determined that branching still occured when relaxing simplifying assumption of the theoretical model, while it however did not led towards the stable coexistence of strains. In its non spatial form, the SIS model with host demography is known to generally exhibit a single continuously stable virulence strategy for which we can explicitely derive an analytic form (but see SVENNUNGSEN & KISDI, 2009 for counterexample). Evolutionary dynamics in this well-mixed model is known to obey to a simple optimization process that selects the highest  $R_0$  feasible (LION & METZ, 2018). In our work, the fitness gradient revealed that selection upon virulence is driven by both local (within-patch competition) and global (between-patch colonization) processes, and does not (only) rely on  $R_0$  maximization.

A wide body of litterature on virulence evolution in a spatial context has already highlighted that the addition of spatial structure to simple epidemiolgical models was expected to lead the host exploitation by the parasite to be more cautious (LION & BOOTS, 2010; KAMO & BOOTS, 2006, BOOTS & MEALOR, 2007; BOOTS & SASAKI, 1999). Such dampening in virulence is most of the time argued to be the consequence of a clustering phenomenon arising from spatial structure. When interactions are mainly local, new arising mutants are likely to interact with themselves, by competing for the same (local) pool of hosts. In such a case, high virulence would thus increase the strength of competition suffered by a focal mutant arising in a patch (*i.e.* self-shading) but also by its relatives (*i.e.* kin-shading) (WILD et al., 2009). Thus, local competition and kin structure in these models

are important drivers of selection acting on virulence. In addition, these body of models have shown that an increasing level of global interaction for parasite transmission is expected to raise virulence; and predict higher virulence values for intermediate parasite dispersal than one could expect in a non-spatial context (LION & BOOTS, 2010). We argue that our work may provide an additionnal explanation for the mechanism that causes virulence to be lower in spatial settings.

The derivation of the selection gradient proposed in (eq.4.15) has shown that selection in our model could be explained in terms of kin structure of the metapopulation. When a patch is shared by more than one strain, we find that relatedness act as an eliciter -or a dampener- of virulence, depending on the competitive status of the strain considered and the intensity of local competition. This is quite consistent with previous findings relative to genetic structuring in metapopulations, stating that selection should act in favor of reduced kin competition when the relatedness is high (BUCKLING & BROCKHURST, 2008). The case of shared patches in our model tends to be close to the context in which lattice models (LION & BOOTS, 2010, KAMO & BOOTS, 2006, BOOTS & SASAKI, 1999) studied the evolution of virulence, because they are local populations in which mutants appear and are surrounded by residents (althought transmission in purely "global" within the patch, which differs in part from these models). Our model allows cases that cause the eradication of the relatedness effect in shared patches, by considering infinite local population sizes. In this case, relatedness in shared patches in which the mutant is an invader should be zero. The fitness gradients derived in eqs.(4.12) and (4.16) shows that even in the absence of a kin structure in shared localities, virulence is still driven towards lower values than it should in non-spatial models. This can also be seen as a consequence of kin selection, because relatedness in non-shared mutant patches is always 1. The evolution of cautious exploitation of the host would therefore not be a consequence of some sort of (self or kin) shading, but an altruistic strategy that allows mutant populations to perform better at the metapopulation scale, because they emit more successful emigrants. Thus, virulence is driven towards lower levels by spatial components through the ability to colonize new sites, which can be seen as a kin selection effect that acts at the between-patch (or group) level, and was also observed by FERDY (2009). To sum up, our findings suggest that local competition for hosts favors virulent parasites, whereas global competition for space favors altruistic prudence, which have received recent empirical support (NOEL et al., 2023).

However, unlike FERDY (2009) we found that our model predicts evolutionary branching points on a wide domain of the parameters space. It is now known that evolutionary branching is a consequence of the dimmensionality of the environmental feedback loop acting, such that it can occur in a given model at most n times, where n is the dimension of the environment (KISDI & GERITZ, 2016, LION & METZ, 2018). In addition, a branching event should be stable provided

that the emergent morphs differ in their sensitivity to feedback variables (the ecological niches are sufficiently segregated) (MESZÉNA et al., 2006). In our model, branching emerges from segregation between strains that are more efficient to colonize disease-free patches (the "settlers") and strains that are specialized in taking over endemic patches (the "raiders"), which is essentially the same mechanisms giving rise to the "milker-killer" dillemma (van BAALEN & SABELIS, 1995b) or competition-persistence trade-offs arising with spatial structure (MESSINGER & OSTLING, 2009). Such a specialization is a consequence of the fact that colonization and competition are optimized by different values of virulence. Although, to our knowledge, evolutionary branching has never been observed in the context of the evolution of virulence in metapopulations, it is not surprising if we consider the similarities with the framework of multiple infections. Shared patches in our evolutionary model are essentially coinfected entities, and individuals can be seen as propagules dispersing from one entity to another. In this regard, the way we modelled the takeover of an infected patch by an invading strain echoes the takeover of an infected host by a superinfecting strain. Litterature on multiple infections offers several opportunities to see branching emerging from evolution (ALIZON et al., 2013; BOLDIN & DIEKMANN, 2008). One crucial feature of superinfection models, is that the modelling choice relative to the takeover of an already infected host determines the stability of the singular strategies. It is very likely that the same feature is at work in our model. Particularly, this could explain the fact that the stability of singular strategies obtained with eqs. (4.12) and (4.15) differs, as well as differences between our model and Ferdy's. We can hypothesize that discontinuities in the takeover function somewhat induces convexity in the fitness function, which causes the singularity to be a local minimum. However, the link between the two might be difficult to unravel.

Theoretical models of coexistence in metapopulations have shown that when a trade-off between competition and colonization exists, species (or strains) coexistence is possible (CALCAGNO et al., 2006; SLATKIN, 1974; TILMAN, 1994). In our model, we have shown that such a trade-off exists and led to the emergence of the "settlers" and "raiders" parasite strains. One could see in ecologicals models where two species that differ in one trait have different capacities for colonisation and competition what would occur during the post-branching dynamics. However, while the occurence of branching has been confirmed by stochastic simulations that relaxes the major simplifying assumptions of our model, we also found no evidence of long-term coexistence between the two emerging strains (fig. 4.6). This is a probable a consequence of the finiteness of the local populations sizes. When one considers within-patches populations of reduced sizes and considering that the immigrant inflow is limited, the effect of genetic drift may become consequent, and reduce the trait variance at the local scale. Such effect has been shown to exclude the possibility for evolutionary branching to occur (DÉBARRE & OTTO, 2016; MASSOL et al., 2011a; WAKANO & IWASA, 2013). In addition, DÉBARRE & OTTO (2016) showed that when population sizes are "moderate", the evolutionary dynamics can exhibit intermmitent branching. Accounting for genetic drift effects in the derivation of parasite fitness, for example trough the use fixation probabilities determined by reaction-diffusion processes (KIMURA, 1962) could constitute an interesting avenue to improve the accuracy of our analytical predictions.

In terms of virulence management, the worst-case scenario is often described by parasite evolution in a host population of large size, homogeneously mixed. Our study does not coutradicts this consideration. However, when dispersal is limited by a cost that causes the loss of individuals, the highest level of mixing (*i.e.* the ecological setting in which the host have the highest colonization rates) is not the worst-case scenario. We found that the higher levels of virulence in our model were obtained for i) poorly coupled populations of hosts and ii) low local population sizes due to a high emigrant outflow. This corresponds in our model to the  $R_0$ maximization principle under harsh ecological conditions, because the host and its parasite experiment an ecological setting that put them close to their viabiliy boundary. We argue that when the host population size is very low, and the time allowed to the parasite to exploit the host is limited (because of extrinsec extinction), it is possible that some sort of hypervirulence can evolve as a compensatory mechanism, because is ensures that the parasite maximizes its transmission.

Despite providing analytical insights on the determinants of virulence evolution in a spatial setting, our model suffers from several limitations. First, the weak selection approximation used to derive the fitness equation. Usually, adaptive dynamics models use this assumption when it comes to the derivation of the selection gradient, but the fitness equation does not suffer from the assumption. Mutations of large effects may occur in nature (EYRE-WALKER & KEIGHTLEY, 2007) and alter the predictions classically made under the weak selection approximation. Another major biological assumption made through this work is that infected individuals and susceptible individuals disperse equally. This is however unlikely in real biological systems. Parasite carriage may alter the mobility of its host, either through immobilization (NØRGAARD et al., 2021) or manipulation (THOMAS et al., 2002). One obvious (and interesting) developpement of our work would consist in accounting for such differential dispersal, which is likely to affect our theoretical prediction, especially if dispersal is also allowed to coevolve (IRITANI & IWASA, 2014). Eventually, we assumed during the whole study that patches are equally and fully connected, and therefore ignored the possibility of heterogeneity in metapopulation connectivity. Getting one step beyond the assumption that the metapopulation is defined on a complete graph would lead us to consider similar structures to those considered by HARAGUCHI & SASAKI (2000), KAMO & BOOTS (2006) et LION & BOOTS (2010). As the regular configuration of space in these models lead to different patterns of relatedness, we expect that despite the mechanism driving the evolution of virulence may be unchanged (*i.e.* relatedness), it could act on different demographic or epidemiological processes. Moreover, exploring how non-regular spatial patterns of connectivity drives the evolution of virulence should be worth exploring to enhance our comprehension of spatial disease spread and evolution.

## **Chapitre 5**

# There and back again : Evolution at experimental epidemic fronts facilitates the spatial spread of parasites

Giacomo Zilio, Julien D. Lombard, Leandro Gammuto, Raina Manasven, Jhelam N. Deshpande, Margherita Allotta, Sanchez Charlène, Claire Gougat- Barbera, Giulio Petroni and Oliver Kaltz In preparation

## 5.1 Préambule

Le travail présenté au cours de ce chapitre est le résultat d'une collaboration avec Oliver Kaltz, Giacomo Zilio et Jhelam Deshpande, membres de l'équipe "Évolution expérimentale des communautés" au sein de l'institut des sciences de l'évolution de Montpellier.

Il semble en premier lieu important de souligner que le travail à suivre repose pour large partie sur des résultat expérimentaux auxquels je n'ai pas contribué, ces derniers représentant essentiellement le travail de post-doctorat de Giacomo Zilio, sous la supervision d'Oliver Kaltz. Jhelam Deshpande et moi-même avons en revanche construit et implémenté le modèle théorique qui sert notamment d'appui à la confirmation des résultats expérimentaux. Nous avons également mis en place l'analyse de sensibilité telle qu'elle sera présentée dans les sections à suivre, et dont l'objectif principal a été de déterminer l'importance relative des contributions de différents traits d'histoire de vie des parasites à la dynamique épidémique observée au sein du dispositif expérimental.

Le chapitre est ainsi présenté sous la forme d'une ébauche d'article. En l'état, il demeure partiellement incomplet et devrait faire l'objet d'une prépublication dès lors qu'il sera dans sa version "finale". Bien que l'intégralité du travail soit présentée ici, ma réelle contribution à ce dernier ne concerne que les sections faisant référence au modèle d'épidémiologie (les sections et sous-sections comprenant "epidemiological model" dans le matériel et méthodes, les résultats et la discussion). Parce que la restitution de cette recherche n'est pas encore finalisée, les parties concernant le modèle, sa construction et son analyse y sont volontairement amplement détaillées, de sorte que la place qu'elles occupent dans le chapitre n'est probablement pas représentative de celle qui leur sera consacrée dans la version finale.

## 5.2 Abstract

Spreading epidemics can foster the rapid emergence of spatial patterns of trait variation. Similar to organisms at range expansion fronts, parasites at the front of an epidemic wave may evolve traits facilitating their spatial spread. Typically, higher transmissibility and virulence are expected to evolve at the epidemic front, but prediction might change if virulence compromises the dispersal ability of the infected hosts. We investigated the interplay between epidemiology and evolution in interconnected microcosms of the ciliate Paramecium caudatum and its bacterial parasite Holospora undulata. We established two long-term treatments mimicking the core and front of epidemic waves. Infected and uninfected hosts at the front reached new patches through active swimming. Evolved core and front parasites showed differences in traits determining the epidemiological potential, such as parasite transmission, virulence, and dispersal. Overall, these evolutionary changes affected the speed of the epidemic itself, with the parasite evolved at the front of epidemic waves spreading faster than its core counterpart. With a mathematical model we confirm our experimental results and show the relative importance of the evolved parasite traits and their interactions in determining the speed of epidemic waves.

## 5.3 Introduction

Anthropogenic activities, from alteration of biodiversity, to climate change, chemical pollution and landscape modification have increased the risk of infectious diseases and epidemic outbreaks worldwide (GOTTDENKER et al., 2014; MAHON et al., 2024), with significant concern for human health, agriculture and biocontrol (MYERS et al., 2013). In fact, all these factors, by directly or indirectly changing demography, movement and species interactions, can impact disease outcomes and epidemic spread.

Understanding epidemiological dynamics and the speed of the epidemic waves is fundamental to predict and prevent parasite spread. Historical data of Black Death from the 14th century and rabies from last century have been used to estimate the speed of epidemic waves (SHIGESADA, 1997). In a more recent study, the epidemic speed of influenza in Iceland was estimated using doctor records from 1915-16 to 1975-76, finding that the onset of waves tended to accelerate over the investigated time period (CLIFF et al., 2008). MUNDT et al. (2009), similarly found accelerating epidemic speed for wind-dispersed plant disease and bird-borne parasites, such as West Nile and H5N1 influenza virus. Travelling waves of measles epidemics in England and Wales showed more complex dynamics, suggesting infective bursts from big to small cities (GRENFELL et al., 2001). However, given the large population size and mutation rate of parasites, epidemics are often accompanied by concurrent evolutionary changes, as observed in the recent SARS-CoV-2 pandemic with the emergence of new variants (MARKOV et al., 2023).

Strong evidence of rapid parasite evolution and adaptations during epidemic has been described not only for human viruses (reviewed in ROCHMAN et al. (2022)), but also in other natural systems. The parasitic nematodes *Rhabdias pseudosphaerocephala* evolved a whole different set of life-history traits during its spatial spread following a biological invasion (KELEHEAR et al., 2012; BROWN et al., 2024). Analysis of Bd fungus (*Batrachochytrium dendrobatidis*) impact on Central American amphibian populations suggested the evolution of increased levels of virulence while spreading (PHILLIPS & PUSCHENDORF, 2013). The protozoan parasite *Ophryocystis elektroscirrha* showed the opposite trend, with the evolution of decreased virulence during the migration of its butterfly host (DE ROODE et al., 2008).

These real-world scenarios are rooted in theoretical evolutionary epidemiology, which shows that parasite life-history traits, namely virulence, transmission and dispersal, are the main drivers of epidemiological dynamics and determine its speed (LION & GANDON, 2015; DAY et al., 2020a). Rapid evolution of these traits during an epidemic could in fact enhance and accelerate the spatial spread of parasites through a landscape. Theory has investigated such scenarios (WEI & KRONE, 2005; POLETTO et al., 2015; LION & GANDON, 2016), highlighting how the outcomes of transient epidemiological dynamics differ compared to previous spatially explicit models at endemic, or near-endemic equilibrium (BOOTS et al., 2004; LION & BOOTS, 2010). For example, GRIETTE et al. (2015) found that more virulent and transmissible parasites were favoured at the front of an epidemic wave, where the availability of new susceptible hosts was unlimited. Parasite virulence evolution at the front fed back on the epidemiological dynamics and pulled forward the epidemic, speeding up the travelling wave. In contrast, in the core and behind the advancing front, selection favoured parasite with lower virulence in line with previous theory showing that prudent parasite strategy can limit extinction risks due local depletion of susceptible hosts and increases kin competition (BOOTS & SASAKI, 1999; HARAGUCHI & SASAKI, 2000; LION & BOOTS, 2010; LION & GANDON, 2015). Different theoretical predictions were obtained when implementing a negative impact of parasites on host dispersal (OSNAS et al., 2015). In the simulations, the more virulent parasites reduced the capacity of dispersal of the host. Parasites with lower virulence instead, had little impact on host dispersal, and were capable to travel at the front of the epidemic wave, leaving behind the more virulent core parasites.

Similarly to core and front populations during biological invasions (SHINE et al., 2011), these mathematical models show the spatial sorting of parasite between core and front of spreading epidemics, but also the interplay between epidemiological dynamics and evolutionary processes. Some experiments in laboratory conditions tested the theoretical predictions. For instance, in line with GRIETTE

et al. (2015), experimental manipulation of spatial structure in microcosm populations of bacteria-virus (Escherichia coli-phages) and insect-virus (Plodia interpunctella-PiGV) species lead to the evolution of higher levels of virulence (KERR et al., 2006; BOOTS & MEALOR, 2007; BERNGRUBER et al., 2013). Consistently with predictions from OSNAS et al. (2015), an evolutionary experiment reproducing core and front epidemic waves with a ciliate-bacterial system (Paramecium caudatum-Holospora undulata) found the emergence of an evolutionary virulence-dispersal trade-off (NØRGAARD et al., 2021). The bacterial parasites evolved at the front had lower virulence and interferes less with host dispersal than core parasites. Thus, as frequently observed in species undergoing range expansions and biological invasions, parasites can evolve dispersal syndromes (i.e. concurrent modifications in several traits) during ecological processes (RONCE & CLOBERT, 2012; COTE et al., 2017; ZILIO et al., 2023). Such evolutionary changes in different life-history traits and transmission strategies might then create a positive feedback loop between dispersal and spatial spread, helping them tracking the front of spreading epidemic and fuelling the speed of the epidemic itself. Hence, it is fundamental to consider these feedbacks, for it allows to better explore short- and long-term evolution of parasite life-history traits and the consequences for epidemics (LION & GANDON, 2015; ZILIO et al., 2024). Despite their importance to test key predictions, experimental approaches are scarce and have focused on the impact of epidemiological dynamics on parasite evolution. Yet, how evolved traits selected during epidemic waves affect the speed and outcome of the epidemic remain, to our knowledge, untested. Here, for the first time, we empirically inspect how evolution affect the speed of epidemics in interconnected microcosms. We investigate the interplay between epidemiology and evolution of the ciliate Paramecium caudatum and its bacterial parasite Holospora undulata. In two long-term treatments, we simulated spatially progressing populations and epidemic waves, in which infected and uninfected hosts at the front reach new patches through active swimming (front treatment) or passively in randomly picked groups (core treatment, corresponding to the evolutionary control). After a year of selection, we assayed evolved parasites for differences in traits determining the epidemiological potential (virulence, transmission, dispersal). We then recreated epidemic waves expanding into a linear landscape, in which naive host and evolved parasites could play out freely over interconnected patches. We quantified epidemiological dynamics, the speed of spatial spread of the parasite, and how this is affected by their evolutionary history and underlying trait differences. Parasites evolved at the epidemic front showed lower virulence, and higher transmission and dispersal than the evolutionary control (control from here onwards). This translated into marked spatio-temporal patterns of epidemic waves in the linear landscapes; the front parasites had faster spread and produced higher infection prevalences at the advancing epidemic front closely tracking the dispersing host. We recreated and simulated the epidemiological scenarios

with a mathematical model, confirming our experimental results and highlighting the relative importance of the evolved parasite traits, and their interaction, for the speed of spreading epidemic waves.

## 5.4 Material and methods

#### Study system

Paramecium caudatum is a freshwater filter-feeding ciliate and model organism with a global distribution (WICHTERMAN, 2012). In our laboratory, it is maintained in asexually clonal populations of 50 ml tubes. It is cultured at constant 23 °C in a lettuce medium (1 g dry weight of organic lettuce per 1.5 I of Volvic™ mineral water) with the addition of ad libitum food bacterium Serratia marcescens (medium hereafter), allowing a maximum of 2-3 asexual doublings per day (NIDELET & KALTZ, 2007). Paramecium can carry a wide variety of symbionts (CASTELLI et al., 2022), including obligate parasites such as the gram-negative bacterium Holospora undulata (FOKIN & GÖRTZ, 2009). Paramecium gets infected with H. undulata by ingesting from the aquatic environment the infectious forms, which are responsible for horizontal transmission. Subsequently, the infectious forms reach the micronucleus and differentiate into multiplying reproductive forms. These are vertically transmitted to the daughter cells of mitotically dividing hosts. The reproductive forms differentiate back into infectious forms (5-7 days post-infection), which are then released during host division or at host death and can start a new infection cycle. H. undulata infection reduces Paramecium survival and growth, and can select for the evolution of several traits including resistance, dispersal, behavioural movements and demographic parameters (LOHSE et al., 2006; DUNCAN et al., 2011; ZILIO et al., 2021; ZILIO et al., 2023). Parasite dispersal is linked to host dispersal because it disperses along with the host and cannot disperse on its own.

#### Long-term experiment

Following a similar protocol as already described in NØRGAARD et al. (2021), we mimicked control and front of epidemic waves using two-patch microcosm systems built from 30 mL plastic tubes. The two patches were interconnected by 5 cm silicon tubes (0.6 mm inner diameter) through which non-infected and infected *Paramecium* could swim. We define dispersal as the active movement of *Paramecium* from core to front patch. Weekly episodes of 3h dispersal in the 2-patch systems were alternated with periods of population growth in 250 mL glass bottles. For the dispersal episodes, the two-patch systems were filled with 9.5 ml of fresh medium and the connecting corridor closed with a clamp. Infected *Paramecium* culture was added to the core patch, which was topped up to 25 mL.

The front patch remained empty and topped up with lettuce medium (no bacteria). The corridor was then opened for 3 hours, and infected and uninfected individuals could actively disperse from core to front, or remain in the core patch. After closing the connection, core and front density was estimated by sampling up to 2 mL from each patch and counting *Paramecium* under a dissecting microscope. Dispersal was calculated as the fraction of dispersers in the front patch on the total number of individuals in the 2 patches.

For the front treatment, the dispersing individuals were transferred to 250 mL bottles which were topped up to 150mL with fresh medium. In the core treatment, dispersing and resident individuals (total of core and front patches) were remixed. Matching the front treatment densities, the same number of individuals from this mix was sampled and transferred into a 250 mL bottle, which was topped up to 150 mL with fresh medium. Thus, front and core treatments went through the same bottleneck regime during the long-term experiment, and any effects of population size differences was controlled. Front and core treatments were allowed for unrestricted host population growth and natural epidemiological processes occurred without interference for a week. Afterwards, another dispersal event was imposed, and populations were propagated as described. The core treatment can be considered as the parasite evolutionary control, in which infections occur in host populations behind the advancing epidemic wave. To make the distinction between treatments clearer, we maintain the terminology "core treatment" rather than evolutionary control. We define control as uninfected naïve host populations used in certain assays (see below).

In total, 9 long-term experimental lines per treatment (9x2) were established using *Paramecium* genotype KS3 (WEILER et al., 2020) infected with inoculum obtained from *H. undulata* stock cultures all infected with the same strain (DOHRA et al., 2013). The presence and maintenance of the parasite in the lines was occasionally measured with lacto-aceto-orcein fixations (GÖRTZ & DIECKMANN, 1980) under a light microscope (phase contrast,  $1000 \times$ ). The alternation of dispersal and growth events was repeated for 50 dispersal-growth cycles ( $\approx$  one year).

#### Parasite trait assays

After one year, to test for evolutionary changes, parasites were extracted from 6 front and 6 core lines. The obtained inocula were used to infect naïve uninfected KS3 hosts, which were taken from stock cultures. From these inoculated cultures, infected singletons were isolated and grown as monoclonal mass cultures with 100% infection. Uninfected naïve controls were also isolated at the same time. After this "common garden" period of culture which lasted a month, we derived up to 9 monoclonal cultures per parasite selection line and 4-5 monoclonal cultures for the uninfected assay controls. These monoclonal cultures represent the basic experimental units (replicates) in our parasite trait assays.

#### Transmission

We characterised local epidemic capacity by measuring transmission in single isolated populations. We replicated populations of 40 uninfected hosts in 2 mL Eppendorf tubes, to which we added 5 infected individuals from a given monoclonal culture. We left the tube undisturbed for 5 days during which time epidemiological dynamics and infections occurred naturally. We then sampled 300 L from each tube. We estimated the total number of infections by fixing up to 60 individuals with lacto-aceto-orcein stain, which were examined under the microscope (1000x, phase contrast). We conducted the assay in five blocks, spread out over the course of 3 weeks and employing different naïve KS3 monoclones as non-infected hosts each time. In total, each of the 6 front and 6 core parasite lines was represented by 6-10 replicates for a total of 104 measurements.

#### Virulence

To measure the impact of infection on the host, we conducted population growth assays. We set up a total of 75 replicate growth tubes, each started from a given monoclonal culture derived from the four treatments (n = 41 Front parasite + 28 Core parasite + 6 uninfected control tubes). All populations were followed through an initial period of fast growth replication (first phase), until they reached equilibrium density (second phase) and subsequently declined to low density (third phase). Replicates were initiated from our monoclonal cultures, with a starting density of 100 individuals per tube in 20ml of growth medium (23 °C). We measured densities (number of individuals in 50-300 L samples under a dissecting microscope) twice a day for 8 days, and then once a day for another 13 days, with a total of 28 time points. Fresh medium was replenished on day 3 and day 5. Each of the 6 front and 6 core evolved parasite lines was replicated from 4 to 9 times. For six replicates (2 front and 4 core treatment), which remained at very low density and failed to growth due to unknown reasons, it was impossible to distinguish any of the three phases of the growth curve. These were therefore excluded from further analysis, leaving us with 69 replicates.

#### Dispersal

Dispersal was measured in linear three-patch systems (50 ml tubes; electronic supplementary material), where uninfected *Paramecium* dispersed from the middle tube into the two outer tubes (see the electronic supplementary material for detailed protocol). This system configuration allowed us to use bigger volumes of culture and thus obtain higher numbers of dispersers than in two-patch systems. Connections were opened for 3 h, dispersal rates were then estimated by counting the *Paramecium* in samples from the central tube (500  $\mu$ l) and from the combined two outer tubes (3 ml). We employed technical replicates that had not been used for the resistance assay and were kept in 30 ml of fresh medium for several days prior to the dispersal test. One replicate per monoclonal line was tested (63 dispersal tests).

From the cell counts and the infection status data, we estimated the population density and infection prevalence in the middle tube at the beginning of the assay. From the same data, we also estimated the proportion of infected and uninfected dispersers for each replicate, referred to as per-3h 'dispersal rate' or dispersal, hereafter. From these estimates, we extrapolated the dispersal rate of infected hosts (number of dispersed infected hosts / total number of infected hosts per 3 h). Each assay culture was tested once.

#### **Epidemiological assays**

We let host populations infected with parasites evolved in the core or at the front of epidemic waves to expand in linear 7-patch landscapes. The 7-patch landscapes were built by extending the 2-patch systems describes in the long-term protocol. We measure their potential for spatial spread, i.e. the capacity to disperse and infect new patches.

After filling with 20 mL medium the first outermost patch of a landscape (patch 1), we introduced 2200 naïve uninfected KS3 hosts from stock colony and 240 infected individuals from a given monoculture of evolved parasite. Thus, each landscape was initiated with the same host density and 10% infection prevalence. We then allowed dispersal by opening connections to the next two patches for 3 hours, after which connections were closed. Experimental populations advanced into empty patches. Dispersal events were repeated 3 times a week (alternate days), with all connections opened between the already colonised patches, plus the connections to the next two unoccupied patches. We did not interfere with population dynamics in the patches. Prior to each dispersal event ( $\approx$  48 hours), we collected 2ml from each patch in Eppendorf tubes and determined *Paramecium* density by counting the number of individuals in 50-2000 L samples under a dissecting microscope. The sampled patches were refilled with 2 mL of fresh medium.

We calibrated the experiment to closely track parasite epidemiological dynamics in patch 1, 3 and 5; from parasite arrival to changes in infection prevalence over time. Once *Paramecium* was firstly detected in these patches, i.e. advancing front, we additionally sampled individuals from the already collected 2 mL tubes and used the lacto-aceto-orcein stain technique to scan for infections under a phase contrast microscope. The remaining patches were constantly sampled to detect the advancing front and for variation in population density, which were monitored as above. The experimental epidemic spread lasted 5 weeks, for a total of 15 time points. Patch 6 and 7 were also checked for density and infection prevalence during the last week. We set up 28 landscapes, each filled with a specific replicate monoclonal culture from the 2 evolutionary treatments (n = 12 Front + 12 Core + 4 uninfected control replicates). Each of the 6 independent front and core parasite lines (biological replicates) was replicated twice (technical replicates). Despite being previously tested in a pilot assay, one landscape proved defective and consequently one technical replicate for the dispersal treatment was lost, for a total of 27 final landscapes.

#### Statistical analysis

All statistical analyses were conducted in R (ver. 4.2.0; R Development Core Team) using the packages "Ime4", "car" and "coxme".

#### Parasite trait assays

Transmission, the number of secondary infections produced by the parasite, was analysed with generalised linear mixed-effect models (GLMM) with poisson error distribution. Parasite evolutionary treatment (core vs front) was included as fixed factor, block and parasite evolutionary line identity as random terms. An additional individual observation random term was added to correct for overdispersion.

For the virulence analyses, population density was log-transformed, and each growth curve was visually inspected and split in 3 phases : exponential growth, equilibrium density, and decline. Evolutionary treatment and line identity were unknown during this growth curve inspections. For all 3 phases of the growth curve assays we employed linear mixed effect models (LMM) with parasite treatment (3 levels : core, front and uninfected control) as fixed and parasite evolutionary line identity as random factor. Growth and decline rate were estimated considering changes in the logarithm population density over time (continuous variable) in the previously identified phases of exponential growth and decline. To have the same starting point and simplify model fitting, each individual time series of growth and decline was previously shifted to start at 0. This further helped visualization and had no impact on the results. In a complementary analysis, the variability of the initial and final lag phase was investigated taking as continuous response variable the time to start the exponential growth and time to initiate the population decline respectively. The response variable for the analysis of equilibrium density consisted of the 4 highest logarithm densities reached by each replicate.

A GLMM with binomial error structure was used to analyse the dispersal of infected individuals and of uninfected naïve control. The evolutionary treatment (core, front and uninfected) was the fixed effect, parasite line identity and individual level observation to correct for overdispersion the random effects.

#### Epidemiological assays

In a first analysis, the local parasite epidemiological dynamics were considered independently for each of the sampled patches in the landscapes (patch 1, 3 and 5). For each patch we used the time period from parasite detection to its epidemic peak (highest within-patch infection prevalence). Changes in infection prevalence over such time period was analysed using model simplification from quadratic GLMMs with binomial distribution, correcting for overdispersion as previously described. The statistical models included parasite evolutionary treatment, time and time<sup>2</sup>, and their interactions as fixed explanatory variables. Time was standardised for the analyses of path 3 and 5 to avoid model convergence problem due to the variables being on different scales. The identity of the experimental landscape and parasite evolutionary line were included as random terms.

The overall parasite prevalence across all the patches in the landscapes was analysed with a GLMM, taking infection prevalence measured over the last week of the epidemiological assay as response variable. Parasite evolutionary treatment, patch and their interaction were used as fixed factors, landscape and parasite identity together with sampling date and an overdispersion correction factor were random terms.

To determine differences in the spatial component of the parasite spread across the landscapes we compared the speed of parasite spread (infected host) and uninfected host within the same landscape. We analysed the front position (front patch) in function of the arrival time using LMM. We applied model reduction from the full model, which had for fixed effects evolutionary treatment, condition (infected or uninfected host), arrival time and their interactions, and for random terms landscape and parasite identity.

Lastly, we characterised the epidemic waves of the two evolved parasites using a mixed effect Cox model. This allowed to analyse the time between events, which was the time between epidemic outbreaks (i.e., infection prevalence threshold > 23% based on the mean from experimental data) in the focal patches, namely from patch 1 to patch 3 and from 3 to 5. Analyses with different infection prevalence thresholds for time between events had no significant impact on the results unless this was too low (infection prevalence <10%). Note, indeed, that at lower infection prevalence the parasite dispersal between patches remains highly unlikely. Thus, this analysis included the time for the parasite to reach infection prevalence consistent with both a local outbreak and a higher probability of dispersal events. Replicates that did not arrive in the focal patches at the time where the experiment was ended were censored.

#### **Epidemiological model**

We specify here a mathematical model designed to mimic the growth and epidemiology of the *Paramecium* sp. - *Holospora* sp. experimental system. We

first describe the single-patch dynamics that is obtained from differential equations, using an epidemiological (SIS) version of a chemostat model (KERMACK & MCKENDRICK, 1927b; MONOD, 1978). Then, we extend the single-patch framework to a linear landscape using stochastic simulations.

#### A chemostat growth model

We consider a well-mixed population of susceptible hosts (S) living in a single patch. We first specify the ecological dynamics of the host species, in the absence of parasite, assuming that population regulation occurs through crowding and medium quality. The dynamics of such a population is given by :

$$\frac{dS}{dt} = (b_0 - b_1 W)S - (\mu_0 + k + \mu_1 W)S$$

$$\frac{dW}{dt} = aS - (k+f)W$$
(5.1)

where *W* refers to the amount of waste products in the environment, in order to account for the culture medium quality, which is assumed to be degraded by the metabolism of individuals. Individuals reproduce at rate  $b_0$ , and die at rate  $\mu_0$ . Density dependence occurs trough waste products that are released in the environnement and decreases medium quality. Such density-dependence can, depending on parametrization, act on natality (resp. mortality) with strength  $b_1$ (resp.  $\mu_1$ ). Waste products are released by individuals at a rate *a*, and degrade naturally at a rate *f*. Additionally, we introduce *k* a parameter that gives the flow rate of the chemostat, which can be interpreted as the frequency at which the medium is refreshed during the experiment, leading to the depletion of both waste products and individuals during sampling.

#### **Epidemiological dynamics**

With system (5.1) as a starting point, we assume that the epidemiological dynamics follows the classic susceptible-infected model (KERMACK & MCKENDRICK, 1927b) with horizontal and vertical transmission, which yields the following set of equations :

$$\frac{dS}{dt} = (b_0 - b_1 W)(S + (1 - v)(1 - \gamma)I) - (\mu_0 + k + \mu_1 W)S - \beta SI$$

$$\frac{dI}{dt} = (b_0 - b_1 W)(1 - v)\gamma I - (\mu_0 + k + \mu_1 W)I + \beta SI$$

$$\frac{dW}{dt} = a(S + I) - (k + f)W$$
(5.2)



FIGURE 5.1 – A schematic representation of the linear landscapes used in the experimental setting.

Here the *I* compartment refers to infected individuals. Horizontal transmission occurs through direct contact between susceptible and infected individuals at rate  $\beta$ . Infected individuals suffer reproductive costs due to the parasite carriage (*i.e.* virulence acts by decreasing the individual fecundity), such that their birth rate is decreased by a fraction v. When infected individuals do reproduce, the parasite is vertically transmitted with probability  $\gamma$ . A complete description of model parameters, as well as their biological meaning is given in table (5.1).

Parameter	Biological Meaning	Unit	Range / Value
$b_0$	Birth rate	time <sup>-1</sup>	0.3
$b_1$	Strength of density dependence on births	time <sup>-1</sup>	$5.10^{-4}$
$\mu_0$	Death rate	time <sup>-1</sup>	$1.10^{-2}$
$\mu_1$	Strength of density dependence on deaths	time <sup>-1</sup>	$5.10^{-3}$
d	Dispersal rate	time <sup>-1</sup>	[0.1, 2]
β	Infectious contact rate	time <sup>-1</sup>	$[3.10^{-5}, 3.10^{-3}]$
λ	Dispersal differentiation degree	Ø	[0.1, 2]
β	Infectious contact rate	time <sup>-1</sup>	$[3.10^{-5}, 3.10^{-3}]$
$\gamma$	Vertical transmission probability	Ø	0.5
υ	Virulence	Ø	[0.1, 1]
а	Waste production rate	time <sup>-1</sup>	$1.10^{-3}$
f	Waste decay rate	time <sup>-1</sup>	$8.10^{-4}$
k	Chemostat turnover rate	time <sup>-1</sup>	0.01
τ	Interval of patch openening	time <sup>-1</sup>	14.20

TABLE 5.1 – Model parameters description. Parameters with no range of variation were set constant accross all simulations.

#### Linear landscape dynamics

Here, we expand the previous analytical framework to account for multiple patches, labelled  $i \in [1, N]$ . Assuming patches are arranged in a linear land-scape, it follows that a patch has exactly two neighbors if it does not belong to the landscape boundaries, and one otherwise.

Each patch of the set obeys to system (5.2) in the absence of dispersal, and all neighboring patches are coupled through dispersal events. Hosts have a baseline dispersal rate d, and we account for potential differential dispersal between susceptibles and infected by setting  $\lambda$  a modulation coefficient in dispersal following infection. This way, susceptible individuals disperse at rate d, while infected disperse at rate  $\lambda d$ . Doing so, we account for a wide range of ecological scenarios, from immobilizing parasites ( $\lambda < 1$ ) to accelerating parasites ( $\lambda > 1$ ). Individuals that disperse from patch i land with the same probability into patches i + 1 or i - 1 conditionally on the existence of these patches (*i.e.* depending on whether the patch belongs to the landscape boundaries). In order to reproduce dispersal conditions of the original experimental setup, we adjust the dispersal propensity according to a piecewise function that mimics the periods during which links between patches are opened and dispersal is allowed.

Let  $\tau$  be the set of time points during which patches connections are opened, and *m* a generic dispersal rate ( $m \in \{\lambda d, d\}$ ). We introduce time-dependent dispersal in the following way :

$$m(t) = \left\{ \begin{array}{ll} m, & \text{if } t \in \tau \\ 0, & \text{if } t \ni \tau \end{array} \right\}$$
(5.3)

The implementation of the complete metapopulation model was achieved using Python (Python Software Foundation. Python Language Reference, version 3.12. Available at http://www.python.org). Simulations were done on the basis of system (5.2) with the dispersal rules described above, using Gillespie's simulation algorithm for continuous-time systems (GILLESPIE, 2001). An illustrative representation of the simulated epidemiological dynamics is provided in fig.(5.2).

#### Sensitivity analysis

Our model captures the main biological traits of hosts and parasite strains implied in the epidemic dynamics. Our main aim is assess which traits are the most important to understand the empirical outcomes of the epidemic dynamics. We adress this problem by the means of a global sensitivity analysis of our stochastic simulation model. We were interested in three particular outputs of the model : the size of the epidemic peak, the time of arrival in the 3rd patch (defined as the point at which infected density in the patch reaches a least 5 individuals) and the long-term prevalence, when the patch dynamics has reached a quasi-stady



FIGURE 5.2 – Prevalence dynamics obtain from single-run simulations. Red lines correspond to a parasite with  $\beta = 7.10^{-4}$ ,  $v = 0.8, m = 1.2, \lambda = 1.2$  while blue lines correspond to a parasite with  $\beta = 6.10^{-4}, v = 0.7, m = 1.2, \lambda = 1.2$ . Other parameters were set constant according to table 5.1

state. More precisely, we adressed the sensitivity of these outputs to the horizontal transmission rate  $\beta$ , the parasite virulence v, the host dispersal rate d and the degree of differentiation in dispersal  $\lambda$ , given by eq.(5.2).

We first fixed the model parameters for which we did not intend to analyze sensitivity (see table 5.1 for the values used). We then sampled a set of 600 parameter combinations using *latin hypercube sampling* (MCKAY et al., 2000). For each of those combinations, we ran a set of three simulation replicates, and averaged them.

On the basis of simulations for which epidemic effectively spreads throughout the landscape (n=540), we build a linear model on the form  $y_i = \sum_{i=1}^k a_i X_i + \epsilon_i$ where  $y_i$  is one particular outcome and X the set of parameters used to explain this outcome. We construct a sensitivity index in the way initially described by SOBOL (1993). That is, we decompose the variance in a given model output into several component that can be attributed to a set of explanatory model parameters. As such, we use the Anova sum of square as a proxy for variance carried by each variable individually, as well as their pairwise interactions. As an example, the main sensitivity index of output  $Y_i$  to variable  $X_i$  is given by

$$I_{Y_{X_i}} = \frac{SS_{X_i}}{(SST - SSR)}$$
(5.4)

where  $SS_{X_i}$  is the sum of square of differences between  $X_i$  values and their mean, given by  $SS_{X_i} = \sum (x_i - \bar{x})^2$ ; *SST* is the total sum of square of the model and *SSR* the residual sum of squares.

We build our sensitivity indices based on the the assumption of linear relationships between epidemic outcomes and model variables. However, both the biological system and the model exhibit strongly non-linear dynamics, which would cause our analysis to hide useful information and affect the predictive power of linear regression. Moreover, a global sensitivity analysis gives insights on variables contributions to model outcomes, but lacks to give a proper description of the change in direction of a particular outcome with respect to a sensitive variable. Based on our simulated datas, we draw a picture of such changes using *response* – *surface* methods (CARLEY et al., 2004; LENTH, 2010). The responsesurface were generated using the *R* package *rsm* (R version 4.2.3).

As such, the response-surface models construct multivariate polynomial regressions whose form is given by (for a second-order polynomial) :

$$y = \omega_0 + \omega_1 x_1 + \omega_2 x_2 + \omega_{11} x_1^2 + \omega_{22} x_2^2 + \omega_{12} x_1 x_2 + \epsilon$$
(5.5)

where *y* is a given model outcome,  $x_i$  an explanatory variable,  $\omega$  the regression coefficients and  $\epsilon$  an error term. The degree of the regression polynomial has been selected using 10 - fold cross validation and the best model chosen according to the akaike criterion (AIC).

## 5.5 Results

#### Parasite traits

#### Transmission

Parasites evolved at the front of epidemic waves had higher infection success and produced more secondary infections (front predictive mean =14.70; CI [9.89; 21.03]; evolutionary treatment :  $\chi_1^2$  = 3.04, P =0.04) than the core selected parasites (10.24; CI [4.80; 19.24]).

#### Virulence

Exponential growth started on average ca 3 days after the establishment of the assay replicates (76.42 hours  $\pm$  5.74 SE) independently of infection status (infected vs control) and of the core- or front-parasite evolutionary treatment ( $\chi^2_2$  = 2.84, P =0.24). Core and front parasite had also no impact on growth rate (evolutionary treatment\*time :  $\chi^2_2$  = 0.33, P =0.84), which was indeed undistinguishable from the uninfected control host populations (estimate growth rate core =0.35 $\pm$  0.09 SE; front =0.33  $\pm$  0.09 SE; control =0.35  $\pm$  0.08 SE). Parasite virulence

became evident on the second and third phase of the growth assay. Analysis of equilibrium density revealed in fact a negative impact of the parasite on the host (evolutionary treatment :  $\chi_2^2$  = 8.41, P =0.01). Populations infected with core of front parasite reached similarly lower maximum population densities (core parasite total density : 6416 individuals in 20 mL tube ± 202 SE; front =5820 ± 158 SE) compared to the uninfected control (8176 ± 217 SE). In addition, infected replicates started to decline much earlier than in the absence of parasite (evolutionary treatment :  $\chi_2^2$  = 9.32, P =0.01), ca 5.6 and 5 days earlier for core and front parasite respectively. The two parasites, however, were characterised by significant differences in decline rate (evolutionary treatment\*time :  $\chi_2^2$  = 8.62, P =0.01). The front parasite was less virulent, showing a decline rate comparable to the uninfected control (estimate decline rate front parasite =-0.41± 0.13 SE; control =-0.47 ± 0.13 SE), while the core parasite had higher virulence with a faster decline rate (-0.59 ± 0.14 SE).

#### Dispersal

Evolved parasite modified host dispersal rate (evolutionary treatment : 22 = 6.54, P =0.03). Host infected with front parasite dispersed four to five times as much (front predictive mean =0.012; CI [0.004; 0.027]) as those individuals carrying the core parasites (0.003; CI [0.0004; 0.011]) or the control without parasite (0.002; CI [0.0003; 0.007]).

#### Epidemiological dynamics

In patch 1, which could be considered as the "epidemiological reference" (all experimental replicates started from the same number of infected and uninfected individuals), front and core parasite produced different epidemiological dynamics (evolutionary treatment\*time :  $\chi_1^2$  = 8.84, P =0.008). The front parasite quickly established higher infection prevalence (mean front prevalence =0.42  $\pm$  0.02 SE; core =0.33  $\pm$  0.02 SE) over the course of the initial epidemic outbreak (first 4 observations  $\chi_1^2$  days). Both evolved parasites then reached a plateau (time<sup>2</sup> :  $\chi_1^2$ = 14.28, P <0.001) and similar level of infections in the population (front =0.52  $\pm$ 0.04 SE; core =0.50  $\pm$  0.02 SE). Although in patch 3 a stationary epidemic peak was not attained (time<sup>2</sup> and interactions : P > 0.24), the epidemiological dynamics followed the main trajectory of patch 1 (evolutionary treatment\*time :  $\chi_1^2$  = 5.94, P =0.01), with front parasite producing higher infection prevalence during the exponential epidemic growth compared to the core (front =0.33  $\pm$  0.03 SE; core =0.24  $\pm$  0.02 SE). Consistently with the outbreaks in the previous patches, in patch 5 the front parasite caused epidemics with overall higher infection prevalence (front =0.56  $\pm$  0.06 SE; core =0.10  $\pm$  0.03 SE) but also higher prevalence peak (evolutionary treatment\*time :  $\chi_1^2$  = 4.97, P =0.02; evolutionary treatment\*time2 :  $\chi_1^2$  = 5.16, P =0.02).

Over the last week of the experiment, the patches in the landscape presented different infection prevalence depending on the parasite (evolutionary treatment\*patch :  $\chi_4^2 = 19.91$ , P <0.001). The front parasite maintained on average comparable (2/5) or higher (3/5) level of infections then the core treatment. For example, the same prevalence for core and front parasite was found in patch 2 (front predictive mean =0.16; CI [0.04; 0.40]; core =0.13; CI [0.03; 0.34]), whereas patch 5 carried more infections for front- (0.17; CI [0.04; 0.40]) rather than core-infected parasite populations (0.06; CI [0.01; 0.18]).

The uninfected hosts were the first colonisers of the front patches (time\*status :  $\chi_1^2$  = 89.54, P < 0.001) and fast spreader into the landscapes (mean uninfected speed =0.40  $\pm$  0.008 SE). In contrast, the infected proportion of the population lagged behind and spread at a slower rate (0.28  $\pm$  0.01 SE). However, while the uninfected hosts started to spread at the same time no matter the circulating evolved parasite in the populations, Paramecium infected with the front-parasite (evolutionary treatment\*status :  $\chi_1^2$  = 10.72, P =0.001) initiate to spread earlier than core-infected one (front parasite intercept =0.6; core =0.35). Particularly, when considering in more detail the dynamics of the parasites across the landscape, the epidemic waves advanced faster for the front parasite (evolutionary treatment :  $\chi_1^2$  = 7.7, P =0.005; ), which was able to spread and produce an epidemic outbreak between the starting patch 1 and patch 3 in 1.5 opening events  $\pm$  0.20 SE on average (1 opening event in 48 hours). For the core parasite this took almost the double; 2.9 opening events  $\pm$  0.43 SE on average. Despite the difference was less marked between patch 3 and patch 5 (patch :  $\chi_1^2$  = 40.69, P <0.001), the front parasite epidemic wave maintained a faster pace (6.2 front  $\pm$ 0.91 SE) and propagate faster than the core (6.9 core  $\pm$  0.97 SE).

#### **Epidemiological model**

Our global sensitivity analysis revealed that only a few of the variable analysed were responsible of the major part of variance in epidemic outcomes.

Our most striking result is that in our epidemiological model, virulence alone plays a large role in differences observed relative to the epidemic peak (20.87%), the final prevalence (34.27%) and the time of arrival (17.15%) (Figs.5.3a ,5.3b, 5.3c). Virulence in our model acts through a loss in fecundity, such that highly virulent parasites dramatically reduce the host population density (fig. 5.4d). Such a demographic effect introduces a feedback on the epidemic dynamics. First, it reduces the number of effective dispersers a patch can receive or emit during an opening event, because dispersal in (5.3) is linearly dependent on host population density. Hosts infected by virulent parasites will therefore suffer later arrival times due to such a reduction in the amount of dispersers (fig. 5.4b).

Second, the fecundity reduction exerted on infected individuals reduces both the number of susceptible newborns, as well as the amount of vertical transmission events, which can explain the observed reduction in the epidemic peak size (fig. 5.4c) and final prevalences (see Supplementary figures).

The whole set of epidemic outcomes checked in our analysis was also remarkably (*i.e.* with a contribution  $\geq 5\%$  to variance in outcomes) sensitive to the interaction between the horizontal transmission  $\beta$  and the virulence v (7.42% for the prevalence, 12.6% for the epidemic peak and 12.15% for the time of arrival). This interaction has a rather straighforward interpretation in eco-evolutionary terms, as it represents the well-known virulence-transmission trade-off (ALIZON et al., 2009). Experimental suggestion for this trade-off has already be shown for the *Paramecium sp. - Holospora sp.* system (NØRGAARD et al., 2021). In addition, we found that the time of arrival in patch 3 was remarkably sensitive to the interaction between virulence v and the baseline dispersal rate d (6.29%). This suggests that the epidemic outcomes should be affected by the shape of a trade-off between dispersal and virulence, whose existence has already received empirical support (NØRGAARD et al., 2021).

Eventually, we find that the arrival time is sensitive to the dispersal rate d alone (18.12%). As the dispersal rate conditions the speed at which individuals diffuse in the landscape, this result is very intuitive (fig. 5.4a). However, we also find that the differentiation in dispersal between infected and susceptible individuals does not induce striking variation in epidemics features (0.04%). This suggests that the colonization probability of a patch by infected individuals primarily relies on the ability of susceptible individuals to disperse, as they determine the number of horizontal transmission events. The susceptible density at the time of invasion will thus affect the parasite basic reproductive number  $R_0$ , and thus the establishment probability of the epidemic. This result may hold as soon as vertical transmission remains unperfect, or if virulence sufficiently affects fecundity.

Unfortunately, our response-surface analysis generally lacks to display a reliable picture of the high-order effects found in our sensitivity analysis. While the main effects of the most sensitive variables seems well represented by the response-surface models, the magnitude of the error prediction remains larger than the observed effect of the interactions, which may remain hidden.

### 5.6 Discussion

Parasite evolution during epidemics can generate trait combinations and adaptations that favour its spatial spread, hence modifying the speed of the epidemic itself, and making more difficult for management and disease control to predict the eco-evolutionary outcomes. Confirming the main theoretical predictions, we show the emergence of parasite variants in contrasting evolutionary treatments



Main Effect
 Interaction effect

80

100

20

40

(C)

FIGURE 5.3 – Percentage of explained sum of squares attributed to each variable of the model. The white squares indicates the sum of squared carried by the variable alone, while the black square indicates th sum of square carried by interaction with another variable. Fixed parameter values were set according to table (5.1). a) Sensitivity of epidemic peak size to model variables. b) Sensitivity of the final prevalence to model variables. c) Sensitivity of arrival time in patch 3 to model variables.

60



FIGURE 5.4 – (a-c) Heatmaps obtained from the response-surface on our set of simulated datas. (a) Arrival times in patch 3 with respect to the dispersal rate *d* and horizontal transmission rate  $\beta$ . (b) Arrival times in patch 3 with respect to the virulence *v* and horizontal transmission rate  $\beta$ . (c) Epidemic peak size as a function of the virulence *v* and horizontal transmission rate  $\beta$ . (d) Contourplot of the total population size as a function of virulence *v* and horizontal transmission rate  $\beta$ , obtained from analytical results of the singlepatch model. Constant parameters were set according to values in table (A.1).

recreating the front and core of epidemic waves (Osnas et al., 2015). Front parasite evolved higher transmission, lower virulence and interfered less with host

dispersal than the evolutionary control parasite, which had opposite trait characteristics. Overall, these changes allowed the front parasite to easily track the host advancing front, producing faster epidemic spread and higher infection prevalences than the control. The evolved traits differentially contributed to the epidemiological results, as it was also found in a mathematical model reproducing the experiment *in silico*. This study, integrating evolutionary approaches and modelling, closes the eco-evolutionary loop and highlights the importance of using an eco-evolutionary perspective (FRONHOFER et al., 2023; ZILIO et al., 2024). In fact, to our knowledge, it is the first experimental case that demonstrate not only the effect of ecology/epidemiology on parasite evolution, but also directly quantified the consequences of evolutionary changes on the speed of epidemic waves.

#### Virulence and transmission evolution at the epidemic front

Our experimental treatments recaptured parasite evolution during epidemic waves in two of the most prominent traits, virulence and transmission. Selection at the epidemic front lead to the evolution of parasites with increased transmission and reduced virulence, both of which ultimately accelerated epidemic waves and modified epidemiological outcomes, something already observed in real-world scenarios (MUNDT et al., 2009; ROCHMAN et al., 2022). An intuitive explanation is that this trait combination, by producing more infections and imposing lower mortality, boosted the density of infected individuals in the population, generating higher infections prevalences within a patch compared to the evolutionary control. All else being equal, higher prevalences resulted in higher probability of infected individuals travelling to the next patch purely because of diffusion rate, shortening the time between epidemic outbreaks at the advancing front. Typically, an increase in parasite transmission is expected to be associated with an unavoidable increase in virulence through the exploitation of the host; a process known as the virulence-transmission trade-off hypothesis (ALIZON et al., 2009). In other words, parasite can attain higher levels of transmission by extracting additional resources from the host, which in turn will suffer more from the infection, i.e. higher parasite virulence. In general, empirical evidence supporting the virulence-transmission hypothesis are not conclusive (ACEVEDO et al., 2019 and refences therein). Nonetheless, the framework remains a good starting point, with theoretical and experimental work well-illustrating the many factors and details that could change the basic expectations, from epidemiological feedbacks, to parasite life history and transmission routes (CRESSLER et al., 2016; LION & METZ, 2018; HIDALGO et al., 2022; GODINHO et al., 2023).

The negative relationship between virulence and transmission that we describe is yet another example in contrast with the classic predictions. However, similar results were already found in a previous evolutionary experiment with the same biological system (NØRGAARD et al., 2021). Parasite propagating at the range front evolved low virulence and produced more infected individuals than the corresponding parasite-control treatment. Although counterintuitive at first, this can be explained by considering the specificity of the system, namely how the parasite disperses. In spatially explicit settings, parasites relying on their host for dispersal might be favoured when expressing low virulence because they interfere less with the host propagation (Osnas et al., 2015), thereby increasing their chances of colonising new patches (more discussion on dispersal below). None-theless, we would still expect reduced transmission when decreasing virulence.

Here, higher transmission cannot be explained by means of spore production, for front and evolutionary control parasite showed no differences in spore load, and carried on average the same amount. A possible explanation is that front parasite evolved higher infectivity and produced more infections on per capita basis. Interestingly, the evolution of higher infectivity is another repeatable result that was previously observed in the experimental evolution study of MAGALON et al. (2010). Using the same Paramecium-Holospora host-parasite species, the authors selected the parasite under contrasting growth conditions. Particularly, the high-growth treatment was obtained imposing greater dilution and population bottleneck than the low-growth, which closely resemble the reduction in population size of the front treatment that occurred for each cycle during the long-term phase of this study. Thus, in either this or MAGALON et al. (2010) work, the reduction of host density could have favoured parasites releasing highly infectious spores in the aquatic environment, increasing their probability of infecting the few hosts available. A similar argument has been proposed to explain the increased infectivity of the lungworm parasite R. pseudosphaerocephala consistently found at expanding front populations compare to core ones (KELEHEAR et al., 2012; BROWN et al., 2024). At the front, the density of its toad host R. marina is low and opportunities for transmission scarce, conditions that could select for increased infectivity to maximize the probability of infections in the rare occasions of host encountering (BROWN et al., 2024). As for our experiment, this was not explained by increased virulence (SCHLIPPE JUSTICIA et al., 2022).

#### Dispersal evolution at the epidemic front

Parasite spreading at the front of epidemic waves additionally showed increased levels of dispersal, another central life-history trait that can readily evolve during spatial dynamics due to spatial selection processes (SHINE et al., 2011) as it has been shown in other host-parasite systems (see ZILIO et al. (2024) and references therein). In this work, the front parasite let infected host disperse more than control, consistently with a previous long-term study on the same host-parasite species (NØRGAARD et al., 2021). Always in line with the study of NØRGAARD et al. (2021), we found the emergence of the same evolutionary trade-off between parasite virulence and dispersal at expanding fronts. The findings match theoretical predictions that explicitly considered the way parasites spread, and specifically how parasite infections might compromise host movement and dispersal (OSNAS et al., 2015). In such scenario, low-virulence parasites produce faster epidemic spread as they interfere less with dispersal and travel together with their hosts at the epidemic front, leaving behind the more virulent and competitive variants (OSNAS et al., 2015). This trait association was also found in a laboratory experiment with the crustacean Daphnia magna and its bacterial parasite Pasteuria ramosa (NØRGAARD et al., 2019), and in natural populations of the monarch butterfly Danaus plexippus migrating with its protozoan parasite Ophryocystis elektroscirrha (BRADLEY & ALTIZER, 2005). Intuitively, the evolution of higher dispersal could contribute to the faster spread of parasites in the landscape, and potentially accelerate epidemic outbreaks and biological invasions. Our results suggest that, under certain assumptions (OSNAS et al., 2015), the front of the epidemic waves would be characterised by low-virulence parasites with high transmissibility, which they could easily spread and colonise in the novel patch. Although this might have at first little impact on the host population due to its low virulence, given the non-equilibrium setting we could expect a counterselection for increased virulence once the parasite established, with important consequences for disease management.

#### Epidemiological model and traits' relative importance

We argued above how the evolution of reduced virulence and increased transmission could have caused the faster epidemic waves observed for the front parasite. However, the evolution of increased levels of dispersal could equally wellexplain such epidemiological pattern. Our general model help understanding the epidemiological dynamics and relative importance of virulence, transmission, and dispersal, the three underlying traits showing evolutionary changes. In fact, the model can reproduce the major epidemiological outcomes and qualitatively recapture the main findings of the assays (Fig 5.2). From a within-patch perspective, sensitivity analyses illustrate the major contribution of virulence and transmission (plus their interactions) as traits affecting the local epidemics (Figs 5.3a, 5.3b, 5.3c). For arrival time and a between-patch perspective, virulence and diffusion rate were the most important traits with the additional role of transmission through an interaction effect. Overall, the results suggest virulence and transmission to be locally and globally the driving force of the advancing epidemic waves, in line with what previously discussed.

The model additionally highlighted the importance of diffusion rate, which acts through a demographic feedback caused by virulence. To better explain this feedback, we focus on the evolutionary control parasite, which was more virulent than the front one. High virulence reduced host population density, thereby causing a reduction in the number of effective dispersers that could travel to the next patches and delaying arrival times (Fig. 5.4d). Because in the model the dispersal rate is linearly depended on host density, the number of infected present at the dispersal

event becomes crucial. The spatial spread of an epidemic in a patch requires that an invading infected disperser successfully triggers an epidemic. This can only be achieved trough the initial growth of the infected population following the invasion, which relies on parasite basic reproductive number  $R_0$  (ANDERSON & MAY, 1981). From theoretical studies relative to the stochastic establishment of epidemics in new populations, it has been shown that the success of epidemic spreading not only relies on individual traits, but also on the demographic background (ALLEN, 2017b; BRITTON, 2010b). More precisely, both the susceptible density at the time of invasion and the number of invaders have significant incidence on the epidemic success. If the front parasites are characterised by lower virulence, which retroacts by increasing the population densities and thus the amount of dispersing individuals, this should increase the "invasion pressure" experienced by a parasite-free patch. The demographic feedback also recapture the importance of stochasticity in such spatial dynamics, something that is well-known in spatial ecology literature (DUPUTIÉ & MASSOL, 2013) and was previously demonstrated for experimental range expansions of P. caudataum (ZILIO et al., 2023a).

While the model indicates that dispersal is indeed a key trait for the spatial spread of the epidemic, it also shows that it should be of low importance for several others epidemic features (prevalences and the epidemic peak size). However this is not necessary contradictory with previous results and theoretical expectations, and could be explained by several factors. Firstly, the simulations qualitatively reproduce the main epidemiological findings, but the model was not fine-tuned on the specificity of the biological system, allowing to infer some generality. As an example, the model measured the peak size as the maximal number of infected individual in patches during the course of epidemic. As dispersal is discontinuous in the model (and the experimental setting), there is a part of the epidemic dynamics that is independent of dispersal (typically represented by the set of events occurring between two dispersal windows). Thus, as the model was not properly parametrized according to the real biological system, a simple overestimation of the fixed within-patch rates could have led the "dispersal-independent" part of the epidemic to be overestimated, which has necessary repercussions on the peak size sensitivity to dispersal, simply because of the number of events occurring between two dispersal windows.

Secondly, extending the previous point, to maintain generality and reduce assumptions, the model implemented no trade-offs between traits, still recapturing the epidemiological dynamics of the assays. The addition of *a-priori* traits correlations in the model would have somewhat made the global sensitivity analysis fallacious, because our variance decomposition method presumes of the existence of independent explanatory variables. As well, defining mathematically linked variables (for example virulence and transmission) could have led to the reduction of the dimension of our parameter space, therefore preventing to address the sensitivity to epidemiologically distinct events (transmission or virulence). Trait relationship was an emergent outcome of the evolutionary experiment. Implementing the model with the precise genetic architecture and trade-offs the three most relevant traits, would likely refine the matching of the results with the experimental data for this specific host-parasite species, which was behind the scope of this study.

Thirdly, while the model states that prevalences are not sensitive to dispersal, these prevalences were measured at a quasi-steady state, which may not have been reached in the real system at the time where prevalences were measured. As the model prevalences refer to the asymptotic behaviour of the epidemic and demographic processes, it may lack describing the importance of dispersal if its impacts acts mainly on the transitory phase of the epidemic.

In spite of these limitations, we argue that the magnitude of the interaction effect found between dispersal and virulence emphasizes the idea that to fully unravel eco-evolutionary dynamics and predict the speed of epidemic waves, combining and jointly considering dispersal with parasite virulence and transmission is necessary.

#### Multi-trait evolution perspective

Epidemic waves resemble range expansions, and parasites, just like hosts at the invading front, can evolve "dispersal syndromes" (COTE et al., 2022). For instance, parasite dispersal syndromes were observed in the nematode parasite R. pseudosphaerocephala expanding with its host R. marina in natural conditions. The parasite exhibited rapid evolutionary changes in several traits. Range front worms evolved to be larger and lived longer, and they expressed higher infectivity (MAYER et al., 2021; SCHLIPPE JUSTICIA et al., 2022), all of which could help tracking the host invasion front and escape competition with core parasites. Laboratory studies selecting on increased dispersal on different antagonistic species (host-parasite, predator-prey), found correlative responses in virulence and other interactions traits, indicating that this is a common phenomenon and different syndromes could emerge depending the genetic architecture (TAYLOR & BUCKLING, 2011; FRONHOFER & ALTERMATT, 2015; REVYNTHI et al., 2018; NØRGAARD et al., 2021). For our results, we want indeed emphasise that it was not a matter of a single trait (e.g. transmission), but rather the concurrent evolution of multiple front-parasite traits and their interactions during epidemic waves that lead to the acceleration of the epidemic itself. This is especially relevant for emerging disease management and conservation. Under non-equilibrium epidemiological dynamics, predicting parasite evolution and the consequent epidemiological feedbacks is complicated. Virulence and transmission may, or may not, tradeoff between each other or with other traits such as dispersal, and selection may change with time (VISHER et al., 2021). As discussed in a recent review (ZILIO

et al., 2024), using a multi-trait approach that includes the simultaneous evolution of dispersal, life history, and interaction traits in either empirical or theoretical studies, could shed new light and refine basic predictions about host-parasite coevolutionary processes and spatial dynamics (DROWN et al., 2013; LEDRU et al., 2022), such as epidemics and range expansions.

## 5.7 Conclusion

Studying parasite evolution during epidemics and the impact on its speed of propagation is challenging due to the numerous uncertainties and information required. Complicating the task, several other dynamical factors can affect parasite evolutionary trajectories, from host population structure, to its (co)evolutionary responses modifying the selective pressure on the parasite. We have shown the potential of experimental evolution to investigate such topical questions, and demonstrated a full eco-evolutionary loop using simplified microcosms settings. Parasites evolved several traits (phenotype and genotype) during laboratory epidemic waves (eco-to-evo) that took place over a year. These trait changes had a relatively different impact (model), but their overall contribute to accelerate the parasites spread (evo-to-eco). Further studies might consider how the (co)evolution of host traits, namely dispersal and resistance, as both traits could readily evolve and likely modify the speed of epidemics (ZILIO et al., 2023). The development and integration of experimental evolution with novel theory integrating a multi-trait approach together with field survey, omics and phylodynamic techniques are promising venues.

## Supplementary figures



FIGURE 5.5 – Illustrative 2-dimensionnal view of the sampling space for  $\beta$  and v used to run stochastic simulaions and the global sensivity analysis.


FIGURE 5.6 – Heatmap obtained from the response-surface on our set of simulated datas for the final prevalence with respect to the dispersal rate v and horizontal transmission rate  $\beta$ . Constant parameters were set according to values in table (A.1).



	Sum Sq	Df	F value	Pr(>F)
(Intercept)	86681.8898287035	1	75.8818338324769	3.86735373836326e-17
m	39785.9646439027	1	34.8288663749659	6.43475134193633e-09
beta	4459.77003444766	1	3.90410879774054	0.0486873513539776
v	37640.5809046564	1	32.9507848895473	1.59400248602463e-08
lambda	95.7428606428439	1	0.0838138607303474	0.772307438286691
m:beta	6617.27853686037	1	5.79280437181909	0.0164335709736095
m:v	13798.9442177328	1	12.0796765536933	0.00055161352933473
m:lambda	0.448744289344177	1	0.000392833378051387	0.984194416916108
beta:v	26679.9098366456	1	23.3557492677025	1.76674267020475e-06
beta:lambda	2572.4652511169	1	2.25195114124559	0.134042644720788
v:lambda	1169.07617856585	1	1.0234161310367	0.312172545659332
Residuals	604291.13798985	529	NA	NA

(B)



	Sum Sq	Df	F value	Pr(>F)
(Intercept)	6.04774343406119	1	215.346970447067	3.77367181720046e-41
m	0.0953029800909881	1	3.39353153137809	0.0660121150967683
beta	0.188853586393007	1	6.72466484916463	0.00977210281597817
v	3.88498132002528	1	138.335722510815	1.56162622985641e-28
lambda	6.8051073874642e-05	1	0.00242315051131937	0.96075816408812
m:beta	0.0343365861161864	1	1.22265103938944	0.269343625310269
m:v	0.206114981493894	1	7.33930552980766	0.00696496847415423
m:lambda	0.000733115962725961	1	0.0261046625540139	0.871706664693207
beta:v	0.841983498745883	1	29.9811983756044	6.75072784211455e-08
beta:lambda	0.0118189426092314	1	0.420846802205795	0.516796322879969
v:lambda	0.0219114964439342	1	0.780220660583527	0.377474895719683
Residuals	14.85628643847	529	NA	NA

(D)



	Sum Sq	Df	F value	Pr(>F)
(Intercept)	155960668.803823	1	229.424510464621	2.60006034605072e-43
m	479.524850010872	1	0.00070540062961482	0.978821188388405
beta	166820.774013519	1	0.245400168561234	0.620538457604434
v	50562237.4642822	1	74.3791153706218	7.53077616388536e-1
lambda	103790.725087702	1	0.152680393567474	0.696144235306628
m:beta	4060198.61188024	1	5.97271790422667	0.0148544763320944
m:v	242572.974477291	1	0.35683474781326	0.550525011471778
m:lambda	21468.7548381686	1	0.0315814147682795	0.859017497275786
beta:v	30536937.3798256	1	44.9210814700196	5.2684417321251e-11
beta:lambda	3349.89204257727	1	0.00492782794452072	0.944062205037531
v:lambda	644504.064364791	1	0.948091788740306	0.330650514515781
Residuals	359609326.963977	529	NA	NA

(F)

FIGURE 5.7 – (a-c-e) Cumulative percentage of explained sum of squares attributed to each variable of the model. The full red line shows the point at which a contribution of 5% is reached, while de dotted red line shows the point at which 1% contribution is reached. (a) The arrival in patch 3, (c) the final prevalence and (e) the epidemic peak size. (b-d-f) Anova tables from the sensitivity analysis. (b) The arrival in patch 3,(d) the final prevalence and (f) the epidemic peak size.

Chapitre 6

## **Discussion générale**

#### 6.1 Synthèse des résultats

On a exploré au cours de la thèse une série de modèles décrivant l'écologie et l'évolution d'hôtes et de parasites soumis à un environnement comprenant deux niveaux d'organisation (qu'on dénommera ci-après et de façon très générale : échelles macroscopiques et microscopiques). Un des avantages notables des modèles développés au cours des chapitres **3** et **4** est l'émergence de phénomènes macroscopiques à partir de la description des dynamiques microscopiques. Dans le chapitre **3** par exemple, l'existence d'un compromis entre virulence et transmission inter-hôte émerge de la corrélation positive entre l'intensité d'exploitation d'une ressource (qui détermine la vitesse de réplication) et son épuisement (extinction du site hôte), comme constaté par ALIZON & van BAALEN (2005). Dans le chapitre **4**, c'est le compromis compétition-colonisation (HASTINGS, 1980; TILMAN, 1994) qui émerge de la corrélation négative entre la densité d'individus infectés locale et le  $R_0$  des parasites.

Un autre apport intéressant des modèles développés est l'obtention d'expressions (relativement) simples et biologiquement interprétables pour les gradients de sélection des traits, qui permettent de révéler les forces évolutives à l'œuvre et de tirer des conclusions sur les mécanismes écologiques qui dirigent l'évolution, ainsi que les rétroactions de l'évolution sur ces mêmes mécanismes.

Il est difficile de ne pas se rendre compte, à la lecture des chapitres 3 et 4, que les gradients de sélection obtenus et les interprétations qui en découlent présentent des similarités notables. Chacun d'eux montre globalement qu'à chacune des échelles considérées correspond une pression de sélection précise. À l'échelle microscopique, la sélection favorise la capacité compétitive des souches émergentes. Dans le chapitre 3, la capacité compétitive est déterminée par la vitesse de réplication. Dans le chapitre 4, c'est le nombre de reproduction de base  $R_0$  qui détermine la capacité d'une souche à en exclure une autre à l'échelle microscopique. À l'échelle macroscopique, la sélection favorise en revanche la capacité des individus à fonder de nouveaux groupes par la colonisation de nouvelles taches d'habitat. Dans le chapitre 3, la capacité de colonisation est donnée par la taille de groupe ainsi que la probabilité de succès d'établissement suite à l'émigration vers un nouveau site. Dans le chapitre 4, la colonisation fait référence à la "conquête" de nouveaux hôtes par les propagules parasitaires et donc au nombre de reproduction de base  $R_0$ .

## La part du *R*<sub>0</sub> épidémiologique dans la valeur sélective des parasites dépend de l'échelle considérée

Dans les modèles développés,  $R_0$  est tantôt associé à une mesure de persistance "régionale", tantôt à une mesure de compétitivité locale. Y voir deux processus différents serait évidemment trompeur, car l'association du  $R_0$  à un processus écologique particulier (compétition locale ou colonisation de nouveux sites) ne dépend que de l'échelle à laquelle la mesure est décrite<sup>1</sup>. Les travaux pionniers en épidémiologie évolutive ont fait de  $R_0$  un descripteur phare des épidémies et de l'évolution des parasites (ANDERSON & MAY, 1981) et cette quantité reste encore largement utilisée. Si elle peut s'avérer d'une utilité remarquable notamment pour l'estimation empirique du développement d'une épidémie (IYANIWURA et al., 2022; LOCATELLI et al., 2021), elle peut mener à des conceptions erronées quand elle est manipulée dans un contexte évolutif (LION & METZ, 2018). Un exemple de conception erronée est la description de  $R_0$  comme une mesure de la valeur sélective d'un parasite (SCHMID-HEMPEL, 2021).

Une première raison à la confusion de  $R_0$  avec une mesure de la valeur sélective d'un parasite résulte de l'amalgame sémantique pouvant exister entre le  $R_0$ , c'est-à-dire le nombre de reproduction d'une épidémie dans une population entièrement susceptible et un nombre de reproduction initial  $R_i(E)$  défini comme le nombre d'infections secondaires causées par un parasite de type *i* dans un environnement *E* et dont  $R_0$  n'est qu'un cas particulier. Dans la plupart des modèles d'épidémiologie, c'est la quantité  $R_i(E)$  qui est utilisée pour inférer la valeur sélective et celle-ci n'est (uniquement) déterminée par le  $R_0$  que dans des scénarii écologiques très simples (LION & METZ, 2018). Le chapitre 3 par exemple, mesure  $R_i(E)$  à l'échelle macroscopique, ce qui coïncide avec une mesure de valeur sélective du parasite tenant compte de la structure macroscopique des populations modélisées.

Il est toutefois possible d'identifier des cas où la définition du  $R_i(E)$  donnée plus haut ne contient pas suffisamment d'informations pour déterminer la valeur sélective d'un parasite. Cela vient du fait que  $R_i(E)$  est une quantité définie à l'échelle de l'individu hôte dans son environnement local. Par conséquent, un hôte qui ne disperse jamais et dont l'habitat est voué à l'extinction peut engendrer un nombre d'infections secondaires non nulles dans sa population locale, pour autant la valeur sélective de son parasite sera nécessairement nulle car celui-ci est ultimement voué à disparaître avec la population d'hôtes. À l'inverse, un individu qui disperse immédiatement après sa naissance n'engendrera aucun cas secondaire dans sa population d'origine, ce qui n'est pas nécessairement le cas si l'on considère son nombre de reproduction dans l'ensemble des populations auxquelles il peut appartenir au cours de son existence. Ce cas de figure est notamment présenté dans le modèle du chapitre 4 où  $R_i(E)$  est défini à l'échelle microscopique. C'est ce qui a justifié l'utilisation de  $R_m$  (MASSOL et al., 2009; METZ & GYLLENBERG, 2001) comme mesure de la valeur sélective. Cette quantité désigne également un nombre de reproduction, mais pour leguel l'unité de reproduction est la population entière. La reproduction d'une population correspond alors à la fondation d'une nouvelle population par un individu disperseur.

<sup>1.</sup> et en définitive, il s'agit bel et bien toujours du nombre d'infections secondaires provoquées par un infecté initial dans un environnement composé uniquement d'individus susceptibles.

Dans le chapitre 4,  $R_m$  encapsule le nombre de reproduction de local des individus infectés  $R_i(E)$ , tout en prenant en compte des phénomènes ayant lieu à plus large échelle. Afin de définir avec justesse la valeur sélective d'un parasite, il a donc été nécessaire de considérer de multiples nombres de reproduction, chacun décrivant la reproduction d'une entité définie à un niveau d'organisation donné.

Toutefois, ces mesures supposent toutes deux que le système modélisé ait atteint un équilibre écologique (ou indifféremment, épidémiologique), ce qui est une condition nécessaire à l'utilisation de la dynamique adaptative (GERITZ et al., 1998). Considérer le régime transitoire des dynamiques épidémiques ajoute un degré de complexité supplémentaire, non seulement sur la manière de calculer analytiquement la valeur sélective, mais également sur la possibilité de définir un nombre de reproduction unique pour des systèmes loin de leur état d'équilibre<sup>2</sup>. Le chapitre 5 considère explicitement ce type de dynamique, où la colonisation de nouvelles taches d'habitat par les hôtes se superpose avec la dynamique d'infection par Holospora undulata. Si le travail de la thèse réalisé sur ce système expérimental repose sur une description purement écologique de la dynamique de propagation, y aborder la question de l'évolution des traits d'un parasite quelconque est une toute autre paire de manches. Dans le système expérimental Paramecium - Holospora, un élément crucial est que la dynamique interne à un site ne présente pas d'état stationnaire. Par conséquent, le nombre d'individus disponibles pour la transmission horizontale du parasite est soumis à des changements dont le sens varie fortement (phases de croissance, puis de déclin). Par ailleurs, la dynamique démographique précoce des populations de Paramecium peut engendrer des fluctuations dans le nombre d'individus présents à un instant t, sous l'effet de la stochasticité démographique. Ainsi, on peut légitimement s'attendre à ce que des changements démographiques rapides s'accompagnent de changements évolutifs rapides. Parce que les dynamiques écologiques et évolutives sont entremêlées, il est illusoire d'espérer inférer l'évolution des traits au moyen de la dynamique adaptative, employée tout au long de la thèse. Dans ce cas, la solution repose certainement sur l'utilisation de méthodes issues de la génétique des populations et notamment sur l'équation formulée par PRICE (1972). Certaines études théoriques (finalement peu nombreuses), ont entrepris l'utilisation de l'équation de Price pour décrire l'évolution des traits dans des populations hors équilibre<sup>3</sup> (DAY & GANDON, 2007; DAY et al., 2020b; SOFONEA et al., 2018). Cela étant, son utilisation dans le cadre de l'évolution des traits dans des populations spatialement structurées est chose rare dans la littérature. Le cas échéant, elle repose la plupart du temps sur des hypothèses simplificatrices conduisant à négliger des phénomènes biologiques d'importance, tels que la structure démographique et génétique des populations (OSNAS et al., 2015) ou

<sup>2.</sup> car ce nombre de reproduction peut alors être soumis à de larges fluctuations spatiotemporelles

<sup>3.</sup> autrement dit sur le temps court de la dynamique épidémique, ce qui est particulièrement utile dans le cadre de la gestion de la virulence par des politiques publiques.

les interactions pouvant avoir lieu au-delà de celles régissant des paires d'individus (LION & GANDON, 2016).

## Les interactions écologiques déterminent les dimension de l'environnement et les pressions de sélection subies par les organismes

Le travail analytique réalisé dans les chapitres 3 et 4 montre que les déterminants de la valeur sélective individuelle sont largement dépendants du contexte écologique dans lesquels la sélection prend place. Ces déterminants constituent l'ensemble des pressions de sélections exercées sur les organismes et en ce sens définissent leur *niche sélective*, au sens employé par DAY et al. (2003) et TRAPPES (2021).

Un point de convergence de nos modèles est que lorsque le couplage entre les sites est faible, l'interaction entre un parasite focal et son environnement est régie par l'accès à de nouveaux sites, lesquels sont le plus souvent exempts de souches ou espèces concurrentes. Lorsqu'un seul type de site est disponible pour un parasite émergeant à l'équilibre écologique, alors le nombre de ces sites est l'unique variable environnementale qui détermine la persistance du parasite, c'est-à-dire l'unique variable définissant sa niche écologique. De même, la colonisation de ces sites est le seul facteur affectant (et affecté par) l'évolution des traits et donc la seule pression de sélection définissant leur niche sélective (TRAPPES, 2021).

En revanche, lorsque le couplage entre les sites locaux est fort, la fréquence des évènements d'interaction entre hôtes et parasites l'est aussi. Cela engendre une rétroaction sur la probabilité qu'un parasite émergent interagisse avec une souche résidente. Deux types de sites existent alors à l'équilibre écologique<sup>4</sup> : ceux qui sont disponibles et inoccupés et ceux qui sont disponibles mais déjà occupés par des souches concurrentes. L'ajout d'un type d'habitat local constitue un déterminant environnemental supplémentaire de la persistance, de même qu'une pression de sélection supplémentaire agissant sur le parasite émergeant. L'environnement définissant les niches (écologique et sélective) est alors pourvu d'une dimension supplémentaire. L'émergence d'une divergence phénotypique telle qu'observée dans le chapitre 4 correspond alors à la ségrégation des individus de chaque morphe émergent à la fois dans l'espace de la niche écologique et celui de la niche sélective.

L'accroissement des dimensions de ces espaces est une conséquence de l'intensité du couplage, qui reflète la rétroaction épidémiologique induite par la prévalence des parasites à l'échelle macroscopique. Un couplage fort induit des prévalences fortes, ce qui a pour conséquence d'établir des interactions de natures multiples. Il est intéressant de remarquer que le principal déterminant du couplage dans nos modèles est la dispersion (des hôtes dans le chapitre 3, des

<sup>4.</sup> en plus de ceux qui sont indisponibles

parasites dans le chapitre 4) et que ce trait peut également être sous sélection. Il est donc probable que l'évolution de ce trait ait un impact considérable sur l'évolution des parasites.

#### Les caractéristiques d'un parasite émergent

Un autre point de convergence des différents chapitres de la thèse est la description de dynamiques d'invasion d'un paysage. Les chapitres 4 et 5 considèrent la faculté d'un "mutant" à s'établir dans une population résidente, ainsi qu'à se propager régionalement par la suite. La dynamique adaptative procure à ce titre un cadre de travail propice à la détermination des conditions telles que l'invasion du "paysage" par une souche exogène soit possible. Dans le chapitre 5, c'est la propagation spatiale le long d'un paysage linéaire qui est considérée par le système expérimental et par le modèle théorique qui lui sert de soutien. Parce que ces modèles décrivent au sens large les déterminants de l'invasion d'une entité "étrangère" au sein d'un environnement stationnaire, certains de nos résultats peuvent être interprétés dans le cadre général des invasions biologiques.

Dans chacun des cas traités au cours de la thèse, il est fait l'hypothèse que la capacité de dispersion des individus depuis un site local vers un autre est limitée. Cette limitation peut être liée à un coût de la dispersion (une large fraction des individus qui dispersent n'atteignent jamais un lieu d'arrivée) ou à des contraintes physiques (les voies permettant la dispersion ne sont actives que par intermittence). De plus, il est supposé que les parasites sont incapables d'atteindre des sites éloignés sans utiliser leur hôte comme vecteur de propagation. Sous ces hypothèses, on peut tirer de l'ensemble des chapitres trois facteurs déterminants dans la caractère émergent d'une épidémie. Tous trois ont été récemment mis en lumière au cours d'une synthèse sur les invasions biologiques (DALY et al., 2023), comme mécanismes impliqués dans le succès d'introduction d'espèces envahissantes dans de nouveaux environnements.

1. Le nombre de vecteurs de propagation. Les modèle analytiques (chapitres 3 et 4), de même que les observations expérimentales (chapitre 5) font émerger l'existence d'une rétroaction positive forte de la prévalence sur le succès d'invasion. C'est ce même lien qui est à l'origine de la prédiction d'une virulence parasitaire plus faible dans un contexte spatialisé que dans un contexte non-spatial. Ce phénomène repose au moins pour partie sur le fait que dans nos modèles, l'hôte est vu comme un "véhicule", sans lequel le parasite ne peut atteindre des environnements trop éloignés. Si une exploitation plus "prudente" de ces hôtes conduit à accroître leur nombre (ce qui est particulièrement vrai lorsque la virulence agit sur la fécondité des hôtes c.f. chapitre 5), cela favorise alors le taux de croissance des hôtes et ainsi la propagation épidémique dans l'espace (SZŰCS et al., 2017; WEISS-LEHMAN et al., 2017).

- 2. La capacité d'établissement d'une population "fondatrice" une fois la propagation réalisée. L'établissement d'une population fondatrice est luimême conditionné à plusieurs phénomènes. Tout d'abord, les conditions environnementales du lieu d'arrivée doivent correspondre à un contexte tel que l'établissement soit réalisable. En épidémiologie des populations homogènes, cela revient à avoir  $R_0 > 1$ . Pour un ensemble de traits des hôtes et des parasite donné, le passage du seuil épidémique dépend pour une grande partie de la densité d'hôtes susceptibles présents dans la population à envahir au moment de l'invasion. Ensuite, la pression d'invasion qui est émise depuis une population source vers la population à envahir doit être suffisante. Cette pression d'invasion est en lien direct avec le nombre de vecteurs de propagation existant dans la population source et conditionne la taille initiale de la (sous-)population envahissante. Puisque les invasions impliquent généralement un petit nombre d'individus initial, la stochasticité démographique peut alors apparaître comme un frein à l'établissement. Des travaux théoriques relatifs au rôle de la stochasticité dans l'émergence des épidémies (ALLEN, 2017b; PARSONS et al., 2018), il apparaît que le nombre d'envahisseurs est un élément facilitateur de l'invasion pendant la dynamique démographique précoce des envahisseurs.
- 3. Le génotype du vecteur de propagation. Puisqu'au cours des études réalisées dans la thèse, le parasite n'a (virtuellement) pas d'existence en dehors de l'hôte, il semble assez naturel que les caractéristiques de ce dernier aient un rôle majeur dans l'émergence et la propagation d'épidémies. À ce titre, tous nos résultats semblent indiquer que la propension des hôtes à se mouvoir d'un site vers un autre est d'une importance particulière. Relativement à l'invasion d'un parasite à l'échelle du paysage, la dispersion des hôtes conditionne i) les conditions environnementales du lieu d'arrivée (via le nombre d'hôtes susceptibles), ii) la pression d'invasion subie par un site à envahir (puisque ce sont les hôtes infectés qui dispersent, iii) les potentielles interactions avec des compétiteurs lorsque de multiples espèces ou souches sont présentes.

La dispersion n'est pour autant pas le seul trait de l'hôte à pouvoir influer sur le succès de propagation. C'est également le cas de la résistance des hôtes (chapitre 4), qui, si elle agit comme un mécanisme de régulation de la charge parasitaire, peut également conditionner le succès de l'invasion <sup>5</sup>. En effet, on peut par exemple s'attendre à ce qu'un hôte "faiblement infecté" dissémine moins d'agents infectieux dans l'environnement qu'un hôte portant une forte charge parasitaire (SUSI et al., 2015a). Concernant le système *Paramecium-Holospora*, il a été montré que l'identité génétique de l'hôte vecteur conditionne le succès de propagation épidémique, bien que le mécanisme à l'origine de ce phénomène

<sup>5.</sup> de même que peuvent l'être la tolérance et l'existence de "porteurs sains", dont Mary "Typhoïde" Mallon, est un exemple historique extrêmement parlant

est vraisemblablement différent et pourrait impliquer non pas la quantité, mais la qualité des formes infectieuses produites (FELLOUS et al., 2012).

## 6.2 Perspectives

## La dispersion des hôtes comme déterminant des dynamiques écoévolutives

Au cours des précédentes sections de la discussion générale, on a plusieurs fois invoqué la dispersion des hôtes comme une potentielle pierre angulaire des dynamiques éco-évolutives des populations structurées dans l'espace. Une extension assez intuitive des travaux présentés serait de considérer ce trait comme également soumis à la sélection naturelle, conjointement à la virulence des parasites.

La dispersion des hôtes, lorsqu'elle est sous sélection, est notamment influencée par l'existence d'une hétérogénéité dans la qualité des sites à coloniser (DUPUTIÉ & MASSOL, 2013). Or, nos modèles décrivent une forme d'hétérogénéité spatiale induite par la présence ou l'absence de parasite à l'intérieur d'un site. La sélection en faveur ou en défaveur de la dispersion pourrait alors dépendre de la balance entre l'évitement de la compétition avec les apparentés (qui favorise la dispersion) et de l'avantage lié à une stratégie de minimisation des risques (qui contre-sélectionne la dispersion quand l'hétérogénéité est purement spatiale, ou la favorise lorsque l'hétérogénéité est temporelle). L'évolution de la dispersion est également un facteur clé de la propagation spatiale des épidémies, pouvant conduire à l'évolution de "syndromes" de dispersion affectant la vitesse d'expansion d'une épidémie par l'évolution conjointe des traits des hôtes (effort de reproduction et dispersion) ou des traits des hôtes et de leurs parasites (résistance et virulence ZILIO et al., 2023).

L'évolution conjointe de la virulence parasitaire et de la dispersion de l'hôte aurait initialement dû faire l'objet d'un ou plusieurs chapitres de la thèse. Certains développements ont toutefois été initiés, bien que n'ayant pu être menés à leur terme. En premier lieu, la dérivation d'un modèle analytique d'évolution de la dispersion des hôtes, sur la base du modèle construit dans le chapitre 4. Ensuite, via le travail réalisé par Grégoire Azé pendant son stage de master II à l'université de Rennes, sous la supervision de François Massol et moi-même. Grégoire a au cours de son stage étendu le modèle présenté dans le chapitre 4 pour tenir compte de la dispersion différenciée des hôtes susceptibles et infectés, au moyen de simulations. Par la suite, il a implémenté dans un modèle de simulation stochastique l'évolution de la dispersion des hôtes, lorsque ce trait est entièrement contrôlé par le parasite.

Ce chapitre n'a malheureusement pas pu voir le jour, du fait d'un subtil cocktail composé de contraintes temporelles et de difficultés techniques rencontrées sur

le modèle analytique. Toutefois, la restitution des travaux réalisés par Grégoire et moi-même<sup>6</sup> fait l'objet d'une annexe particulière, qui sera insérée à la suite de ce chapitre.

Au delà des extensions initialement envisagées comme "œuvres majeures" de la thèse, la dispersion des hôtes apparaît intuitivement comme un levier majeur d'action publique pour la gestion des épidémies. Dans le cas des populations humaines, les comportements liés à la mobilité définissent la structure de contact des populations. Néanmoins, si l'efficacité de mesures non-pharmaceutiques pour prévenir la propagation des épidémies a été montrée pendant la pandémie de COVID-19 (PERRA, 2021), les implications évolutives et les potentielles rétroactions associées à ces pratiques sont encore mal connues.

## La topologie des réseaux de populations comme générateur de patrons d'apparentement.

Les modèles développés au cours de la thèse, de même que ceux s'intéressant à l'épidémiologie évolutive des populations spatialement structurées (HARAGUCHI & SASAKI, 2000; KAMO & BOOTS, 2006; LION & BOOTS, 2010) mettent en avant l'effet de l'apparentement comme une des forces déterminant l'évolution de la virulence. Dans ces modèles, l'apparentement est une variable dynamique, pouvant être décrite comme la probabilité d'interaction locale entre deux entités identiques. Cette probabilité dépend notamment de la distribution des allèles dans les différents sites, laquelle est une conséquence non seulement de la propension des espèces à disperser, mais également de l'ensemble des sites vers lesquels la dispersion est possible depuis un endroit donné. Autrement dit, l'apparentement est sensible au nombre de voisins (ou degré) d'un site local. Par exemple, on pourrait s'attendre à ce que l'apparentement local soit d'autant plus grand que le degré d'un site est faible, car les progénitures qui dispersent ont de plus grandes chances de disperser vers la même destination. On voit alors que la topologie du réseau décrivant la métapopulation est un élément influant sur l'apparentement, lequel détermine au moins pour partie le sens de la sélection sur la virulence des parasites.

L'influence de la topologie des réseaux de populations comme générateur de patrons d'apparentement a récemment été mise en évidence par DESHPANDE et al. (2023). Si l'ensemble des modèles de métapopulation permettent d'observer que l'apparentement et l'existence d'un compromis compétition-colonisation semblent être les deux facteurs déterminant l'évolution de la virulence dans un cadre spatial, il est possible que le poids relatif de ces forces dépende grandement du réseau considéré. Dans nos modèles, les réseaux de populations sont décrits par des graphes *complets* (c'est-à-dire que chaque site est connecté à tous les autres), ce qui pourrait limiter l'effet de l'apparentement au profit de

<sup>6.</sup> toujours sous l'œil avisé de François Massol et Sébastien Lion

celui du compromis colonisation-compétition. Considérer d'autres configurations telles que celles décrites par DESHPANDE et al. (2023) ou van BAALEN & RAND (1998) pourrait conduire à des résultats différents. Par ailleurs, les modèles décrivant des réseaux réguliers comme ceux décrivant des réseaux plus hétérogènes portent généralement leur attention sur le degré moyen des sites. D'autres propriétés des réseaux, telles que la distribution des degrés (NEWMAN, 2002; PASTOR-SATORRAS & VESPIGNANI, 2001), la valeur propre dominante de la matrice d'adjacence (PASTOR-SATORRAS et al., 2015), semblent avoir un impact considérable sur l'émergence, la propagation et l'évolution des épidémies. Par exemple, MOREL-JOURNEL et al. (2019) a récemment exploré comment la centralité (c'est-à-dire l'existence de "hubs") et l'agrégation (c'est-à-dire l'existence de "boucles")<sup>7</sup> d'un réseau conditionnent l'émergence et la propagation d'espèces envahissantes. Réaliser un travail similaire dans le cadre des interactions hôtepathogène, en y intégrant les dynamiques d'évolution des traits pourrait constituer un axe de développement du travail présenté au cours de la thèse et permettre de mieux identifier des leviers d'action ciblés pour la gestions des futures épidémies, dont la survenue est aujourd'hui considérée comme plus que vraisemblable (ROBIN, 2022).

<sup>7.</sup> plus précisément, le niveau d'agrégation d'un réseau est déterminé par le nombre de liens du réseau formant des triangles fermés.

Annexe A

Appendices to Double Touble, Multiple infections and the coevolution of virulence-resistance in structured host-parasite populations.

## A.1 Supplementary informations

Raw parameter	Biological Meaning	Unit	Scale
θ	Parasite investment in replication	None	Within-host
$\sigma$	Host investment in resistance	None	Within-host
$b_0$	Maximal host birth rate	individual.time <sup>-1</sup>	Between-host
d	Host death rate	individual.time <sup>-1</sup>	Between-host
$ au_0$	Maximal recovery rate	individual.time-1	Between-host
<i>r</i> <sub>0</sub>	Maximal replication rate	individual.time <sup>-1</sup>	Within-host
<i>r</i> <sub>1</sub>	Strength of density dependance on parasite natality	None	Within-host
ρ	Dispersal cost	None	Between-host
m	Parasite dispersal rate	population.time <sup>-1</sup>	Within-host
μ	Parasite death rate	population.time <sup>-1</sup>	Within-host
$\gamma$	Resistance rate	population.time <sup>-1</sup>	Within-host
Composite parameter			
$c = m(1 - \rho)$	Effective dispersal rate	individual.time <sup>-1</sup>	Between-host
$\beta(\theta,\sigma) = c X^*(\theta,\sigma)$	Infectious contact rate	individual.time <sup>-1</sup>	Between-host
ψ	Inverse of infectious period	time.individual <sup>-1</sup>	Between-host
$\phi_{mr}$	Initial Fraction of the mutant when reinvaded by a resident	None	Within-host
$\phi_{rm}$	Initial Fraction of the mutant when reinvading a resident patch	None	Within-host
R	Relatedness	None	Within-host
$\bar{R} = 1 - R$	Unrelatedness	None	Within-host

TABLE A.1 – Model parameters description



FIGURE A.1 – Pairwise invasibility plots for the host evolving alone. White areas refers to the cases where an invading parasite have a positive fitness  $W_h > 1$ , while blue areas refers the the cases where a mutant parasite fades out. Fixed parameters were set to :  $b_0 = 0.8$ , = 0.5,  $\alpha_0 = 1$ ,  $r_0 = 10$ ,  $\theta = 0.8$ ,  $r_1 = 0.04$ ,  $\rho = 0.9$ ,  $\gamma_0 = 1$ ,  $d_0 = 0.05$ ,  $\tau_0 = 1$ ,  $\delta = 3$ ,  $\kappa = 1$ , d = 0.5. (a) Moderately convex trade-off function between host fecundity and resistance ( $\epsilon = 0.2$ ) (b) Strongly convex trade-off function between host fecundity and resistance ( $\epsilon = 0.01$ )

#### A.2 Host-driven parasite exintction

From system (3) in the main text, we can define that the host is able to drive its parasite towards local extinction *iff* :

$$\frac{r_0\theta - (\mu + m)}{\gamma} \le \sigma \le 1 \tag{A.1}$$

It is then possible to constrain our parameters to satisfy the condition  $r_0 - (\mu + m) > 0$ , while allowing for the existence of  $\sigma \in [0, 1]$ . That is, we can have  $r_0\theta - (\mu + m) \le \sigma \le \frac{1}{2}$ .

In simpler words, the ecological persistence of the parasite is always guaranteed in absence of host response, but there exists a level of resistance such that the host can drive its parasite to extinction.

In this scenario, studying the host evolution leads us to find that selection drives resistance towards values that leads to parasite extinction. This singular strategy is however not an ESS in the strict sense, because once the singularity is reached, any mutant invader will be selectively neutral. This is an expected feature of our model, as we assumed that costs of resistance are triggered by immune up-regulation. As no maintenance costs are considered, the presence of the parasite is the only feature that creates selection upon host resistance.



FIGURE A.2 – Pairwise invasibility plot for the host evolution with. Fixed parameter values for figures a-d were set to  $:b_0 = 0.8$ , =  $0.5, \alpha_0 = 1, r_0 = 3, \theta = 0.8, r_1 = 0.04, \rho = 0.9, \gamma_0 = 1, d_0 = 0.05, \tau_0 = 1, \delta = 3, \kappa = 1, d = 0.5$ 

## A.3 Trade-offs functions

In order to clarify the links between epidemiological and within-host parameters, we describe here the trade-off functions and the way transmission, virulence and recovery emerge from within-host traits. We consider that both the host and the parasite have a finite amount of metabolic resources to allocate towards survival and/or reproduction. This allocation is determined by a (host or parasite) investment trait with values between 0 and 1. Our evolutionary analysis will investigate the evolution of these investment traits.

#### Host fecundity and resistance

Let  $\sigma$  be the host investment in resistance. At the within-host scale, investment into resistance depletes parasite density at rate  $\gamma\sigma$ , where  $\gamma$  is the maximum resistance level of a host. We assume that investment into resistance comes at the cost of a reduced fecundity, which, following KOFFEL et al. (2018), we express through the following trade-off function :

$$b(\sigma) = b_0 \left( 1 - \frac{\sigma}{\epsilon - (\epsilon - 1)\sigma} \right)$$
(A.2)

where  $\epsilon > 0$  is a parmeter controlling the shape of the trade-off, as shown in figure (A.3). Note that we assume that the cost of resistance is expressed only in infected individuals, such that susceptible hosts always reproduce at rate  $b(0) = b_0$ .



FIGURE A.3 –  $b_0(\sigma)$  as a function of  $\sigma$  for several values of  $\epsilon$ 

**Parasite replication and load-dependant virulence** Let  $\theta$  be the parasite investment in replication. Similarly to host resistance, investment in parasite replication increases within-host parasite density at a rate  $r_0\theta$ , where  $r_0$  is the maximal replication rate  $r_0$  of a parasite. Our model assumes that investment in replication increases parasite load, which is positively correlated with both higher transmission and higher host mortality. Noting  $X_{max}$  the maximum parasite load attainable

by a parasite population, we define virulence as :

$$\alpha = f_{\alpha}(X^*) = \alpha_0 \frac{\frac{X^*}{X_{\alpha,max}}}{\delta - (\delta - 1)\frac{X^*}{X_{\alpha,max}}}$$
(A.3)

Here  $\frac{X^*}{X_{\alpha,max}}$  is the relative equilibrium density of the parasite, with respect to its theoretical maximum when  $\theta = 1$  and  $\sigma = 0$ , and  $\delta$  is a parameter controlling the shape of the trade-off.

#### Load dependant recovery

We assume that recovery is a decreasing function of parasite load, that is, a host recovers faster when harbouring low densities of parasites. We assume :

$$\tau = f_{\tau}(X^*) = \tau_0 \frac{\left(1 - \frac{X^*}{X_{\tau,max}}\right)}{\kappa - (\kappa - 1)\left(1 - \frac{X^*}{X_{\tau,max}}\right)}$$
(A.4)

where  $\frac{X^*}{X_{\tau,max}}$  is the relative equilibrium density of the parasite, with respect to the density corresponding to the fastest recovery rate, *i.e.* when  $\theta = 0$  and  $\sigma = 1$ .

In order to keep biological consistency, we impose further constraints on dynamical processes of the interaction between the parasite and its host. We assume that the parasite needs a minimal investment in replication to ensure a positive growth rate, such that evolution towards avirulence is prevented. We also restrain our exploration of evolutionary dynamics to biologically relevant scenarii, considering only the cases where the functions  $\tau(\theta, \sigma)$  and  $\alpha(\theta, \sigma)$  stay positive.

## A.4 Derivation of host fitness

Around resident endemic equilibrium, the dynamics of the mutant is given by the following ODE system :

$$\frac{dp_{Sm}}{dt} = [b_s p_{Sm} + b_{Im} p_{Sm}] p_0^* - \beta_m p_{Sm} p_I^* - dp_{Sm} + \tau_m p_{Im}$$

$$\frac{dp_{Im}}{dt} = \beta_m p_{Sm} p_I^* - (d + \tau_m + \alpha_m) p_{Im}$$
(A.5)

Invasion fitness is given by the linear stability study of system (A.5) HURFORD et al., 2010, and and requieres the study of the system jacobian matrix. This matrix is given by :

$$J(\sigma',\sigma) = \begin{pmatrix} b_s p_0 - \beta_m p_I - d_0 & b_I p_0 + \tau_m \\ \beta_m p_I & -(d_0 + \tau_m + \alpha_m) \end{pmatrix}$$
(A.6)

We derive invasion fitness using matrix decomposition according to the nextgeneration theorem DIEKMANN et al., 1990, HURFORD et al., 2010, with :

$$F = \begin{pmatrix} b_s p_0 & b_I p_0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$
(A.7)

$$V = \begin{pmatrix} \beta_m p_I + d_0 & -\tau_m \\ -\beta_m p_I & d0 + \tau_m + \alpha_m \end{pmatrix}$$
(A.8)

The spectral radius of  $F.V^{-1}$  gives the invasion fitness. Setting  $\psi = d + \alpha + \tau$ , it leads after simplification to :

$$W_{h} = \frac{b_{0}\psi_{m} + b_{m}\beta p_{I}^{*}}{d\psi_{m} + (d + \alpha_{m})\beta p_{I}^{*}} p_{0}^{*}$$
(A.9)

## A.5 Competition dynamics in a coinfected host

Let  $X_m(t)$  and  $X_r(t)$  be the densities of the mutant and resident strain in a co-infected host at time *t*. We have :

$$\frac{\mathrm{d}X_m}{\mathrm{d}t} = (r_0\theta_m - r_1X)X_m - (\mu + m + \gamma\sigma)X_m$$
$$\frac{\mathrm{d}X_r}{\mathrm{d}t} = (r_0\theta_r - r_1X)X_m - (\mu + m + \gamma\sigma)X_r$$

Summing these two equations yields the dynamics of the total density  $X(t) = X_m(t) + X_r(t)$ 

$$\frac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t} = r_0 [\theta_m f(t) + \theta_r (1 - f(t)) - r_1 X] X - (\mu + m + \gamma \sigma) X$$

where  $f(t) = X_m(t)/X(t)$  is the mutant frequency at time *t*. We can now write the dynamics of *f* as :

$$\frac{\mathrm{d}f}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{X}\frac{\mathrm{d}X_m}{\mathrm{d}t} - \frac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t}\frac{X_m}{X^2}$$

which simplifies into

$$\frac{\mathrm{d}f}{\mathrm{d}t} = f(1-f)r_0(\theta'-\theta).$$

Together with the initial condition  $f(0) = \phi$ , this ODE has an explicit solution :

$$f^{\phi}(t) = rac{\phi}{\phi + (1 - \phi) \exp^{-t\Delta s}}$$

which is equation (12) in the main text, with  $\Delta s = r_0(\theta' - \theta)$ .

Because we assume that local (within-host) dynamics are faster than the global (between-host) dynamics, we consider that the total parasite load reaches a quasi-equilibrium value  $Y^{\phi}(t)$  on a fast time scale. Setting the right-hand-side of the dynamics of X(t) to zero, we obtain

$$\Upsilon^{\phi}(t) = \frac{r_0[\theta_m f(t) + \theta_r(1 - f(t))] - (\mu + m + \gamma \sigma)}{r_1}.$$

Using the expressions for the equilibrium densities in singly infected hosts, we have

$$Y^{\phi}(t) = f(t)X_m^* + (1 - f(t))X_r^*.$$

The quasi-equilibrium parasite load in co-infected hosts is thus a weighted average of the densities in singly infected hosts, which change through time with the relative frequencies of the two strains.

# A.6 From the parasite fitness function to the selection gradient

Our starting point is the expression for the invasion fitness, which we write using  $\eta = 1$  and  $\beta = cX^*$ :

$$W_p = cp_S^* \left[ \frac{X_m^*}{cp_I^* X^* + \Psi_m} + \frac{cp_I^* X^*}{cp_I^* X^* + \Psi_m} \int_0^\infty F_m^{\phi_{mr}}(t) dt \right] + cp_1^* \int_0^\infty F_m^{\phi_{rm}}(t) dt \quad (A.10)$$

Here :

- all quantities that depend on the mutant trait have a *m* subscript.
- all quantities without subscripts solely depend on the resident trait.
- explicit dependence on the traits is dropped for simplicity.
- $X^*$  and  $X_m^*$  refer to the equilibrium within-host parasite density in a singly infected host ( $X_m^*$ : host infected by the mutant only;  $X^*$  host infected by the resident).
- $F_m^{\phi}(t)$  is the number of mutants produced by doubly infected hosts at time t, with the superscript denoting the nature of reinvasion ( $\phi_{rm}$  = reinvasion by the mutant ,  $\phi_{mr}$  = reinvasion by the resident). Note that  $F_m^{\phi}(t)$  depends on both mutant and resident strains.

More precisely, we have :

$$F_{m}^{\phi}(t) = Y^{\phi}(t) f_{m}^{\phi}(t) \exp^{-\int_{0}^{t} \psi_{\phi}(s) ds}$$
(A.11)

Here  $\Upsilon^{\phi}(t)$  is the quasi-equilibrium total density of parasite in doubly infected hosts,  $f_m^{\phi}(t)$  is the frequency of the mutant parasite at time *t* in doubly infected hosts, and  $\exp^{-\int_0^t \psi_{\phi}(s)ds}$  is a survival function that describes the probability that the infection has not ended at *t*.

Thus we can write the invasion fitness as  $W_p = W_p^s + W_p^{\phi_{mr}} + W_p^{\phi_{rm}}$  with :

$$W_{p}^{s} = \text{single infections} = cp_{S}^{*} \frac{X_{m}^{*}}{cp_{I}^{*}X^{*} + \Psi_{m}}$$
$$W_{p}^{\phi_{mr}} = \text{double infections } \phi_{mr} = cp_{S}^{*} \frac{cp_{I}^{*}X^{*}}{cp_{I}^{*}X^{*} + \Psi_{m}} \int_{0}^{\infty} F_{m}^{\phi_{mr}}(t) dt \qquad (A.12)$$
$$W_{p}^{\phi_{rm}} = \text{double infections } \phi_{rm} = cp_{1}^{*} \int_{0}^{\infty} F_{m}^{\phi_{rm}}(t) dt$$

The selection gradient is given by the derivative of these terms.

#### Single infections

The derivation of this term is straightforward and leads to :

$$\frac{\partial W_p^s}{\partial \theta_m} = \frac{c p_s^* \frac{\mathrm{d}X_m}{\mathrm{d}\theta_m} (c p_I^* X^* + \Psi_m) - c p_s^* X_m^* \frac{\mathrm{d}\Psi_m}{\mathrm{d}\theta_m}}{(c p_I^* X^* + \Psi_m)^2} \tag{A.13}$$

which can be simplified at neutrality, using  $cp_S^*X^* = \Psi$  :

$$\frac{\partial W_p^s}{\partial \theta_m}\Big|_{\theta_m=\theta} = \frac{\Psi}{cp_I^* X^* + \Psi} \left[ \frac{1}{X^*} \frac{dX_m^*}{d\theta_m} \Big|_{\theta_m=\theta} - \frac{1}{cp_I^* X^* + \Psi} \frac{d\Psi_m}{d\theta_m} \Big|_{\theta_m=\theta} \right]$$
(A.14)

#### **Double infections** $\phi_{mr}$

For coinfections resulting from the reinvasion of a singly infected host by the resident, we obtain

$$\frac{\partial W_p^{\phi_{mr}}}{\partial \theta_m} = cp_s^* \left[ \underbrace{-\frac{cp_I^* X^*}{(cp_I^* X^* + \Psi_m)^2} \frac{\mathrm{d}\Psi_m}{\mathrm{d}\theta_m} \int_0^\infty F_m^{\phi_{mr}}(t) \mathrm{d}t}_{\mathsf{A}} + \underbrace{\frac{cp_I^* X^*}{cp_I^* X^* + \Psi_m} \int_0^\infty \frac{\mathrm{d}F_m^{\phi_{mr}}(t)}{\mathrm{d}\theta_m}}_{\mathsf{B}} \mathrm{d}t \right]$$
(A.15)

The term A can be easily simplified using identities that hold at neutrality. Using :

$$Y^{\phi}(t)\Big|_{\theta_{m}=\theta} = X^{*}$$

$$f^{\phi}_{m}(t)\Big|_{\theta_{m}=\theta} = \phi \qquad (A.16)$$

$$\exp^{-\int_{0}^{t}\psi_{\phi}(s)ds}\Big|_{\theta_{m}=\theta} = \exp^{-\Psi t}$$

we obtain after evaluation

$$A = -\frac{cp_I^* X^*}{(cp_I^* X^* + \Psi_m)^2} \frac{\mathrm{d}\Psi_m}{\mathrm{d}\theta_m} X^* \phi_{mr} \frac{1}{\Psi}$$
(A.17)

The term B can be simplified using the appropriate identities that hold at neutrality :

$$\frac{\partial Y^{\phi}(t)}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} = \phi \frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta}$$

$$\frac{\partial f^{\phi}(t)}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} = \frac{d\phi}{d\theta_{m}} + \phi(1-\phi)r_{0}t$$

$$\frac{\partial \psi_{\phi}(s)}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} = (\alpha'(X^{*}) + \tau'(X^{*}))\frac{dX_{m}^{*\phi}(s)}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} = \phi \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta}$$

$$\phi_{rm} = 1 - \phi_{mr}$$
(A.18)

which leads to :

$$\frac{\mathrm{d}F_{m}^{\phi_{mr}}(t)}{\mathrm{d}\theta_{m}} = \phi_{mr} \frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial \theta_{m}} f^{\phi_{mr}}(t) \exp^{-\int_{0}^{t} \psi_{\phi_{mr}}(s)ds} \mathrm{d}t 
+ X^{*\phi_{mr}}(t) \left[ \frac{\mathrm{d}\phi}{\mathrm{d}\theta_{m}} + \phi_{mr}(1 - \phi_{mr})r_{0}t \right] \exp^{-\int_{0}^{t} \psi_{\phi_{mr}}(s)ds} 
+ X^{*\phi_{mr}}(t) f^{\phi_{mr}}(t) \left[ -\phi \frac{\mathrm{d}\Psi_{m}}{\mathrm{d}\theta_{m}}t \right] \exp^{-\int_{0}^{t} \psi_{\phi_{mr}}(s)ds}$$
(A.19)

and gives after evaluation at neutrality :

$$\frac{\mathrm{d}F_{m}^{\phi_{mr}}(t)}{\mathrm{d}\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} = \phi_{mr}^{2} \frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} \exp^{-\Psi t} + X^{*} \left[\frac{\mathrm{d}\phi_{mr}}{\mathrm{d}\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} + \phi_{mr}(1-\phi_{mr})r_{0}t\right] \exp^{-\Psi t}$$

$$-X^{*} \phi_{mr}^{2} \frac{\mathrm{d}\Psi_{m}}{\mathrm{d}\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} t \exp^{-\Psi t}$$
(A.20)

Integrating over *t* gives :

$$\int_{0}^{\infty} \frac{\mathrm{d}F_{m}^{\phi_{mr}}(t)}{\mathrm{d}\theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} \mathrm{d}t = \phi_{mr}^{2} \frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial\theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} \frac{1}{\Psi} + X^{*} \left[ \frac{\mathrm{d}\phi_{mr}}{\mathrm{d}\theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} \frac{1}{\Psi} + \phi_{mr}(1-\phi_{mr})r_{0}\frac{1}{\Psi^{2}} \right]$$

$$-X^{*}\phi_{mr}^{2} \frac{\mathrm{d}\Psi_{m}}{\mathrm{d}\theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} \frac{1}{\Psi^{2}}$$
(A.21)

which leads for the second term B between brackets evaluated at neutrality

$$B = \frac{cp_I^* X^*}{cp_I^* X^* + \Psi_m} \left[ \phi_{mr}^2 \frac{\partial X_m^*}{\partial \theta_m} \Big|_{\theta_m = \theta} \frac{1}{\Psi} + X^* \left( \frac{d\phi_{mr}}{d\theta_m} \Big|_{\theta_m = \theta} \frac{1}{\Psi} + \phi_{mr} (1 - \phi_{mr}) r_0 \frac{1}{\Psi^2} \right)$$

$$- X^* \phi_{mr}^2 \frac{d\Psi_m}{d\theta_m} \Big|_{\theta_m = \theta} \frac{1}{\Psi^2} \right]$$
(A.22)

Using the expressions for A and B, we finally obtain :

$$\frac{\partial W_{p}^{\phi_{mr}}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} = \frac{cp_{1}^{*}X^{*}}{(cp_{1}^{*}X^{*}+\Psi)} \left[ -\frac{1}{(cp_{1}^{*}X^{*}+\Psi)} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}} \phi_{mr} + \phi_{mr}^{2} \frac{1}{X^{*}} \frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial \theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} + \frac{d\phi_{mr}}{d\theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} + \phi_{mr}(1-\phi_{mr})r_{0}\frac{1}{\Psi} - \phi_{mr}^{2} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} \frac{1}{\Psi} \right]$$
(A.23)

## **Double infections** $\phi_{rm}$

The third term can be obtained by simply swapping indices r and m, which yields :

$$\frac{\partial W_{p}^{\phi_{rm}}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} = cp_{1}^{*}\frac{X^{*}}{\Psi}\left[\phi_{rm}^{2}\frac{1}{X^{*}}\frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} + \frac{d\phi_{rm}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} + \phi_{rm}(1-\phi_{rm})r_{0}\frac{1}{\Psi} - \phi_{rm}^{2}\frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta}\frac{1}{\Psi}\right]$$
(A.24)

Noting that :

$$p_1^* = \frac{c p_I^* X^* p_S^*}{c p_I^* X^* + \Psi}$$
(A.25)

We obtain :

$$\frac{\partial W_{p}^{\phi_{rm}}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} = \frac{cp_{I}^{*}X^{*}}{cp_{I}^{*}X^{*}+\Psi} \left[\phi_{rm}^{2}\frac{1}{X^{*}}\frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} + \frac{d\phi_{rm}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} + \phi_{rm}(1-\phi_{rm})r_{0}\frac{1}{\Psi} - \phi_{rm}^{2}\frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta}\frac{1}{\Psi}\right]$$
(A.26)

#### **Fitness gradient**

6

If we sum the three derivatives, we obtain

$$\begin{aligned} \frac{\partial W_{p}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} &= \frac{\Psi}{cp_{1}^{*}X^{*}+\Psi} \left[ \frac{1}{X^{*}} \frac{dX_{m}^{*}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} - \frac{1}{cp_{1}^{*}X^{*}+\Psi} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} \right] \\ &+ \frac{cp_{1}^{*}X^{*}}{(cp_{1}^{*}X^{*}+\Psi)} \left[ -\frac{1}{(cp_{1}^{*}X^{*}+\Psi)} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}} \phi_{mr} \right] \\ &+ \frac{cp_{1}^{*}X^{*}}{(cp_{1}^{*}X^{*}+\Psi)} \left[ \phi_{mr}^{2} \frac{1}{X^{*}} \frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial \theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} \frac{d\phi_{mr}}{d\theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} + \phi_{mr}(1-\phi_{mr})r_{0} \frac{1}{\Psi} - \phi_{mr}^{2} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} \frac{1}{\Psi} \right] \\ &+ \frac{cp_{1}^{*}X^{*}}{cp_{1}^{*}X^{*}+\Psi} \left[ \phi_{rm}^{2} \frac{1}{X^{*}} \frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial \theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} \frac{d\phi_{rm}}{d\theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} + \phi_{rm}(1-\phi_{rm})r_{0} \frac{1}{\Psi} - \phi_{rm}^{2} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}} \Big|_{\theta_{m}=\theta} \frac{1}{\Psi} \right] \end{aligned}$$

$$(A.27)$$

Finally, we use the fact that at neutrality we have

$$\frac{d\phi_{mr}}{d\theta_m}\Big|_{\theta_m=\theta} = -\frac{d\phi_{rm}}{d\theta_m}\Big|_{\theta_m=\theta}$$

$$\phi_{rm} + \phi_{mr} = 1$$
(A.28)

and get a simpler expression for the selection gradient

$$\begin{aligned} \frac{\partial W_{p}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} &= \frac{\Psi}{cp_{I}^{*}X^{*}+\Psi} \left[ \frac{1}{X^{*}} \frac{dX_{m}^{*}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} - \frac{1}{cp_{I}^{*}X^{*}+\Psi} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} \right] \\ &+ \frac{cp_{I}^{*}X^{*}}{(cp_{I}^{*}X^{*}+\Psi)} \left[ -\frac{1}{(cp_{I}^{*}X^{*}+\Psi)} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}} \phi_{mr} \right. \tag{A.29} \\ &+ (\phi_{mr}^{2}+\phi_{rm}^{2}) \left( \frac{1}{X^{*}} \frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} - \frac{1}{\Psi} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} \right) + 2\phi_{mr}\phi_{rm}r_{0}\frac{1}{\Psi} \right] \end{aligned}$$

## **Unravelling relatedness**

Eq.(A.29) can be further interpreted by noticing that its third term can be understood in terms of relatedness between parasite genotypes in coinfected hosts. We compute relatedness in the metapopulation following the methods in JANSEN & VITALIS, 2007(Appendix 3).

Consider a metapopulation at its equilibrium, populated by two strains selectively neutral labelled *m* and *r*. The total number of parasite in such metapopulation is  $X^*p_IN$  where  $p_I$  is the fraction of infected individuals (with no regard on coinfection and number of invasions) and *N* an arbitrary number of hosts. Among the whole set of parasites, let  $\omega$  the fraction of *m* strain, and  $(1 - \omega)$  the fraction of *r* strain. As the dynamics of the two-strains system equilibrates, so does the distribution of individuals among patches. Therefore if  $p_1^*$  is the fraction of patches invaded once, a fraction  $\omega$  of those patches has been invaded by the strain *m*, and a fraction  $(1 - \omega)$  by the strain *r*. With the same reasonning, if  $p_2^*$  is the fraction of patches invaded twice, then a fraction  $\omega^2$  of those patches has been invaded by the strain *m*, and explicitly the strain *m*, and a fraction  $(1 - \omega)^2$  by the strain *r*. The fraction of patches that exhibit coinfection is therefore  $1 - w^2 - (1 - w)^2 = 2w(1 - w)$ .

Thus, the probability to sample to identical individual *m* in the whole metapopulation is  $p_m^m = \omega^2$ , and the probability to sample to identical individuals *r* is therefore  $p_m^r = (1 - \omega)^2$ . Similarly, the probability to sample two identical individuals *m* in the same patch is :

$$p_p^m = \frac{\omega p_1^* + \omega^2 p_2^* + \omega (1 - \omega) p_2^* (\phi_{rm}^2 + \phi_{mr}^2)}{p_I^*}$$

and the probability to sample identical individuals r is

$$p_p^r = \frac{(1-\omega)p_1^* + (1-\omega)^2 p_2^* + \omega(1-\omega)p_2^*(\phi_{rm}^2 + \phi_{mr}^2)}{p_1^*}$$

The relatedness within patch relative to the metapopulation is computed as :

$$R = \frac{p_p^m + p_p^r - p_m^r - p_m^m}{1 - p_m^m - p_m^r} = \frac{p_1^* + p_2^*(\phi_{rm}^2 + \phi_{mr}^2)}{p_1^*}$$
(A.30)

and the unrelatedness is simply :

$$\bar{R} = 1 - R = \frac{p_2^* 2\phi_{rm}\phi_{mr}}{p_1^*}$$
(A.31)

To make relatedness emerge from eq.(29), we use :

$$2\phi_{rm}\phi_{mr} = \frac{p_1^r}{p_2^*}\bar{R}$$

$$(\phi_{rm}^2 + \phi_{mr}^2) = \frac{p_I^*}{p_2^*} \left[ R - \frac{p_1^*}{p_I^*} \right]$$

$$= \frac{1}{p_2^*} \left[ p_2^*R + p_1^*(R-1) \right]$$

$$= R - \frac{p_1^*}{p_2^*}\bar{R}$$
(A.32)

which allows us to rewrite Eq.(A.29) in the form :

$$\frac{\partial W_{p}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} = \frac{\Psi}{cp_{I}^{*}X^{*}+\Psi} \left[ \frac{1}{X^{*}} \frac{dX_{m}^{*}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} - \frac{1}{cp_{I}^{*}X^{*}+\Psi} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} \right] \\
+ \frac{cp_{I}^{*}X^{*}}{(cp_{I}^{*}X^{*}+\Psi)} \left[ -\frac{1}{(cp_{I}^{*}X^{*}+\Psi)} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}}\phi_{mr} \\
+ \left( \frac{1}{X^{*}} \frac{\partial X_{m}^{*}}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} - \frac{1}{\Psi} \frac{d\Psi_{m}}{d\theta_{m}}\Big|_{\theta_{m}=\theta} \right) \left( R - \frac{p_{1}^{*}}{p_{2}^{*}}\bar{R} \right) + r_{0} \frac{p_{I}^{*}}{p_{2}^{*}}\bar{R} \frac{1}{\Psi} \right]$$
(A.33)

which is the expression used in the main text of the article.

## A.7 Derivation of the superinfection fitnes equation.

We follow the number of successful emigrants produced by a rare focal mutant landing in a given host. This number is equal to the sum of emigrants produced in each of the different hosts states (susceptible or infected) in which the mutant can appear, weighted by the time spent in each of those states. Contrarily to the coinfection model, we impose no restriction on the number of parasite invasions a host can experience during its lifespan. In order to derive the invasion fitness, we introduce a parmeter  $\eta$  that measure to which extent the host is susceptible to experience a secondary infection when it is already infected, and assume for the sake of simplicity that it is set constant. When  $\eta < 1$ , first infections reduces the efficiency of secondary infections, while  $\eta > 1$  would cause secondary infections to be facilitated. We the consider the fates a mutant invader can experience.

If the mutant lands in a susceptible host  $p_s^*$ , it will therefore produce  $\beta_m = cX_m^*$  dispersers per unit of time until the host recovers, dies or is reinvaded by the resident strain. The reinvasion by the resident occurs at rate  $\beta_r p_1^* \eta = cX_r^* p_1^* \eta$ .

If the mutant lands in an infected host  $p_I^*$ , it will successfully establish according to the value of  $\eta$ . Following the reinvasion, it will produce  $\beta_m = cX_m^*$  per unit of time until the infection ends or the resident strain invades the host again.

Putting the two scenarii together gives the invasion for a rare mutant in the case of superinfections :

$$W_p^s = \frac{\beta_m \eta p_I^*}{\Psi_m + \beta_r \eta p_I^*} + \frac{\beta_m p_S^*}{\Psi_m + \beta_r \eta p_I^*}$$
(A.34)

Setting  $\eta$  equal to 1 gives the equation (21) in the main text. Note that because  $\beta$  still depends on the within-host equilibrium load  $X^*$ , the rate at which the mutant replace the resident strain still depends on its within-host competitive ability, and will still alter the duration of infection.

Annexe B

# Appendices to Settlers and Raiders Evolution of virulence in spatially structured populations

## B.1 Expressions for the model equilibria

The analytical expressions for our local model (*i.e.* system (1) in the main text) equilibria are given by :

$$S^* = \frac{b_0 - d - \mu}{b_1}$$
$$\tilde{S} = \frac{d + \alpha + \gamma + \mu}{\beta(\alpha)}$$
$$\tilde{I} = \frac{(b_0 - b_1 \tilde{S})\tilde{S} - (\mu + d)\tilde{S}}{(\beta + b_1)\tilde{S} - \gamma}$$

The analytical expressions for our metapopulation model (*i.e.* system (2) in the main text) equilibria are given by :

Disease-free metapopulation 
$$\begin{cases} p_{S}^{*} = 1 - \frac{\epsilon}{c_{s}S^{*}} \\ p_{0}^{*} = -\frac{\epsilon}{c_{s}S^{*}} \end{cases}$$

$$\mathsf{Endemic} \begin{cases} \tilde{p}_{u} = \frac{\epsilon}{c_{i}\tilde{l}(\alpha)} \\ \tilde{p}_{I} = \frac{1}{2c_{l}^{2}c_{S}\tilde{l}^{2}\tilde{S}}\sqrt{c_{I}^{2}\tilde{I}^{2}\left((c_{I}\tilde{I}(\epsilon - c_{S}S^{*}) + c_{S}\epsilon(S^{*} + \tilde{S}))^{2} - 4c_{S}\epsilon\tilde{S}(c_{I}\tilde{I}(\epsilon - c_{S}S^{*}) + c_{S}S^{*}\epsilon)\right)} \\ + c_{I}^{2}\tilde{I}^{2}(c_{S}\tilde{S} - \epsilon) - c_{I}c_{S}\epsilon\tilde{I}(S^{*} + \tilde{S}) \\ \tilde{p}_{0} = 1 - \tilde{p}_{u} - \tilde{p}_{I} \end{cases}$$

## **B.2 Establishment probabilities**

Here, we provide the complete derivation of the establishement probabilities used in our metapopulation model (*i.e.* system (2) in the main text). Such probabilities are derived from a branching process approximation (BRITTON, 2010a; ALLEN, 2017a; BOLDIN & DIEKMANN, 2008).

#### Host establishment in an empty patch

We consider an initial susceptible host individual landing in an empty patch. Its early dynamics is well approximated by :

$$\frac{dS}{dt} = \left(b_0 - (\mu + d)\right)S\tag{B.1}$$

which is a reduced version of system (1) where the epidemic terms as well as density dependence are ignored.

Assuming the time before any event is exponentially distributed, the probability that an individual lives until a particular time t is given by :

$$(\mu+d)e^{-(\mu+d)t} \tag{B.2}$$

During any time interval *t*, the probability to have *n* offsping is a poisson process with intensity  $b_0$ , and is given by :

$$\frac{e^{-b_0 t} (b_0 t)^n}{n!}$$
(B.3)

Taking the probability to live up to time t and have n offspring during this interval, and summing for all possible times give :

$$\omega_n = \int_0^\infty (\mu + d) e^{-(\mu + d)t} \frac{e^{-b_0 t} (b_0 t)^n}{n!} dt$$
(B.4)

Summing over possible n leads to the construction of the following probability generating function for a susceptible individual landing in an empty patch :

$$G_n(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \omega_n z^n \tag{B.5}$$

Solving *z* for G(z) = z gives the extinction probability  $\frac{\mu+d}{b_0}$ , and thus the colonization probability is

$$\pi^h = 1 - \frac{\mu + d}{b_0} \tag{B.6}$$

#### Parasite establishment in a disease-free patch

We now consider the early invasion of a disease-free patch by an initial infected individual, and look for the probability for an epidemic outbreak to occur. We assume that the number of susceptible individuals is large (virtually, it tends to infinity), such that the probabilities for an infected individual to die or give birth to a novel infected is neither density nor frequency-dependent, and that all infected individuals behaves independently.

We note  $S^*$  the equilibrium density of susceptible in the disease-free patch, and  $T = d + \mu + \gamma$  the probability for the infection of an individual to end by other means than virulence. Thus, the average lifespan of the parasite in infected host is given by  $\frac{1}{T+\alpha}$ . During an infinitesimal interval of time  $\delta t$ , the probability for the infection to end is  $\frac{T+\alpha}{T+\alpha+\beta(\alpha)S^*}$ , and the probability to generate a new infection is  $\frac{\beta(\alpha)S^*}{T+\alpha+\beta(\alpha)S^*}$ .

Following the same rationale than used previously, the offspring probability generating function for a parasite invading a disease-free patch is given by :

$$H_n(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \int_0^\infty (T+\alpha) e^{-(T+\alpha)t} \frac{e^{-\beta(\alpha)S^*} (\beta(\alpha)S^*)^n t^n}{n!} dt z^n$$
(B.7)

Solving for  $H_n(z) = z$  gives the exintction probability of the disease  $\frac{1}{R_0}$ , and thus the probability of an epidemic outbreak is :

$$\pi^p = 1 - \frac{1}{R_0}$$
, if  $R_0 > 1$  (B.8)

#### Parasite establishment in an endemic patch

Using the same assumptions as previously, we aim to determine the probability for an initial parasite with virulence  $\alpha_m$  to reach its own endemic equilibrium after invading an endemic patch occupied by a parasite with virulence  $\alpha_r$ .

Formally, it is equivalent to the determination of the probability to invade a disease-free patch, except that the initial susceptible density is reduced from  $S^*$  to  $\tilde{S}(\alpha_r)$ . Thus, the 'initial reproductive number' of the invading strain is now

$$R_i(\alpha_m, \alpha_r) = \frac{\beta(\alpha_m)\tilde{S}(\alpha_r)}{d + \mu + \gamma \alpha_m}$$
(B.9)

Noting that  $\tilde{S}(\alpha) = \frac{S^*}{R_0(\alpha)}$ , it can be rewritten as

$$R_i(\alpha_m, \alpha_r) = \frac{R_0(\alpha_m)}{R_0(\alpha_r)}$$
(B.10)

We then derive the offspring probability generating function for the invasion of an endemic patch as

$$\tilde{H}_n(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \int_0^\infty (T+\alpha) e^{-(T+\alpha)t} \frac{e^{-\beta(\alpha)\tilde{S}}(\beta(\alpha)\tilde{S})^n t^n}{Fact(n)} dt z^n$$
(B.11)

which gives by solving  $\tilde{H}_n(z) = z$  for *z* the non extinction probability for an invading parasite in the form :

$$\pi^r = 1 - \frac{R_0(\alpha_r)}{R_0(\alpha_m)} \tag{B.12}$$

From the latter equation, we determine that invasion probability is positive if  $R_0(\alpha_m) > R_0(\alpha_r)$ , which implies that only a strain with greater  $R_0$  than resident can invade a patch that is aleardy occupied.

## **B.3** Competition dynamics in a shared patch

We try to determine the number of emigrants produced following the reinvasion of a mutant (resp. resident) patch by the resident (resp. mutant).

We note  $I_m$  and  $I_r$  the density of the mutant and resident strain respectively when occupying a patch on their own. In a co-occupied patch we define I the total number of infected individuals and write the dynamics of infected individuals in a co-occupied patch as :

$$\frac{\mathrm{d}I_r}{\mathrm{d}t} = \beta(\alpha)SI_r - (\alpha + d + \gamma + \mu)I_r$$
$$\frac{\mathrm{d}I_m}{\mathrm{d}t} = \beta(\alpha_m)SI_m - (\alpha_m + d + \gamma + \mu)I_m$$
$$\frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t} = \frac{\mathrm{d}I_r}{\mathrm{d}t} + \frac{\mathrm{d}I_m}{\mathrm{d}t}$$

Due to the assumption of the time scale separation between local and global dynamics, we assume that *S* and *I* quickly reaches a quasi-equilibrium value following invasion, changing trough time with the relatives frequencies of competing strains. By defining  $f = \frac{I_m}{I}$  the frequency of the mutant in such a patch, we can now write the dynamics of *f* in terms of :

$$\frac{\mathrm{d}f}{\mathrm{d}t} = \frac{\frac{\mathrm{d}I_m}{I}}{\mathrm{d}t} = \frac{\frac{\mathrm{d}Im}{\mathrm{d}t}I - \frac{\mathrm{d}I}{\mathrm{d}t}I_m}{I^2}$$

which simplifies into

$$\frac{\mathrm{d}f}{\mathrm{d}t} = \left[ (\beta(\alpha_m)S(t) - \alpha_m) - (\beta(\alpha_r)S(t) - \alpha_r) \right] f(1 - f) \tag{B.13}$$

An explicit resolution of this equation is at best difficult without additionnal assumptions, because S(t) is still a dynamic variable. If we assume that mutations have a small phenotypic effect (*i.e.*  $\alpha_m \approx \alpha_r$ ), and the total densities of susceptibles and infected individuals in a shared patch reach quasi-equilibrium values  $\tilde{S}(t)$  and  $\tilde{I}(t)$  that slowly changes through time with f(t), we have :

$$\tilde{S}(t) = \frac{d + \mu + \gamma + \alpha_m f(t) + \alpha_r (1 - f(t))}{\beta(\alpha_m) f(t) + \beta(\alpha_r) (1 - f(t))}$$
(B.14)

If we use the Taylor expansion at the leading order of  $\tilde{S}(t)$ , we obtain :

$$\tilde{S}(t) = \frac{\mu + d + \gamma + \alpha_r}{\beta(\alpha_r)}$$
 when  $\alpha_m \to \alpha_r$  (B.15)

$$\tilde{S}(t) = \frac{\mu + d + \gamma + \alpha_m}{\beta(\alpha_m)} \quad \text{when } \alpha_r \to \alpha_m$$
(B.16)

Thus, we can approximate that  $\tilde{S}$  is constant during the reinvasion process, and use  $\tilde{S}(\alpha_r)$  to express the susceptible density in resident patches reinvaded by the mutant, and  $\tilde{S}(\alpha_r)$  to express the susceptible density in mutant patches reinvaded by the resident. In this case, equation (B.13) has an explicit solution that is :

$$f(t) = \frac{\phi}{\phi + (1 - \phi) \exp^{-\Delta_{\phi} t}}$$

which is equation (6) in the main text, with

$$\Delta_{\phi rm} = \left[\beta(\alpha_m)\tilde{S}(\alpha_r) - \alpha_m\right] - \left[\beta(\alpha_r)\tilde{S}(\alpha_r) - \alpha_r\right]$$
$$\Delta_{\phi mr} = \left[\beta(\alpha_m)\tilde{S}(\alpha_m) - \alpha_m\right] - \left[\beta(\alpha_r)\tilde{S}(\alpha_m) - \alpha_m\right]$$

 $\phi$  referring to a given initial condition.

## **B.4** Differentiability of $W(\alpha, \alpha')$

First recall that the invasion fitness of a mutant parasite in our model can be written as :

$$W(\alpha_m, \alpha) = m \tilde{p}_u \pi_m^p \left[ \frac{\tilde{I}_m}{\epsilon + \tau \pi^r(\alpha_r, \alpha_m)} + \frac{\tau \pi^r(\alpha_r, \alpha_m)}{\epsilon + \tau \pi^r(\alpha_r, \alpha_m)} \int_0^\infty F_m^{\phi_{rm}}(t) dt \right] + m \tilde{p}_1 \pi^r(\alpha_m, \alpha_r) \int_0^\infty F_m^{\phi_{mr}}(t) dt$$
(B.17)

and that the probability that strain m successfully triggers an epidemic outbreak in a patch already occupied by strain r is :

$$\pi^{r}(\alpha_{m},\alpha_{r}) = \left\{ \begin{array}{ll} 1 - \frac{R_{0}(\alpha_{r})}{R_{0}(\alpha_{m})}, & \text{if } R_{0}(\alpha_{m}) > R_{0}(\alpha_{r}) \\ 0, & otherwise \end{array} \right\}$$
(B.18)
One could have noted that due to the piecewise nature of  $\pi^r$ , it is therefore not obvious that equation (B.17) is differentiable and allows us to derive the selection gradient.

However, we draw attention to some properties of the function  $\pi^r(\alpha_m, \alpha_r)$ :

- 1. It is a non-negative function.
- 2. It satisfies  $\pi^r(\alpha_m, \alpha_r) = 0$  for  $\alpha_m \leq \alpha_r$
- 3. We have

$$\lim_{R_{0m}\to R_{0r}}\pi^r(\alpha_m,\alpha_r)=\pi^r(\alpha_r,\alpha_r)=0$$

which ensures  $\pi^r(\alpha_m, \alpha_r)$  is continuous in the point where  $\alpha_m = \alpha_r$ . We also have

$$\lim_{R_{0m}\downarrow R_{0m}}\frac{\pi^r(\alpha_m,\alpha_r)}{\alpha_m-\alpha_r}=0$$

4. We have

$$\lim_{R_{0m}\uparrow R_{0r}}\frac{\pi^r(\alpha_m,\alpha_r)}{\alpha_m-\alpha_r}=-\lim_{R_{0m}\downarrow R_{0r}}\frac{\pi^r(\alpha_r,\alpha_m)}{\alpha_m-\alpha_r}=\frac{1}{\gamma+d+\mu+\alpha_m}-\frac{1}{\alpha_m^2+\alpha_m}$$

which is negative as soon as  $\gamma + d + \mu > \alpha_m^2$ , which is always verified in our numerical results.

Considering properties (1-4), we can now state that in virtue of (BOLDIN & DIEKMANN, 2008) Lemma 1, the function  $W(\alpha_r, \alpha_m)$  is differentiable as a function of  $\alpha_m$  in the point where  $\alpha_m = \alpha_r$ . Thus, we can in principle, derive the selection gradient and determine the adaptive dynamics fixed points analytically.

Proof. We consider

$$\lim_{R_{0m}\downarrow R_{0r}}\frac{W(\alpha_r,\alpha_m)}{(\alpha_m-\alpha_r)}$$

when  $(R_{0m} - R_{0r}) \rightarrow 0^+$ , it yields :

$$\lim_{R_{0m}\downarrow R_{0r}} \frac{W(\alpha_m, \alpha_r)}{(\alpha_m - \alpha_r)} = \lim_{R_{0m}\downarrow R_{0r}} \frac{1}{(\alpha_m - \alpha_r)} m \tilde{p}_u \pi_m^p \left[ \frac{\tilde{I}_m}{\epsilon + \tau \pi^r(\alpha_r, \alpha_m)} + \frac{\tau \pi^r(\alpha_r, \alpha_m)}{\epsilon + \tau \pi^r(\alpha_r, \alpha_m)} \int_0^\infty F_m^{\phi_{rm}}(t) dt \right]$$

$$= \lim_{R_{0m}\downarrow R_{0r}} \frac{1}{(\alpha_m - \alpha_r)} \frac{1}{\epsilon} m \tilde{p}_u \pi_m^p \tilde{I}_m$$
(B.20)

In addition, when  $(R_{0m} - R_{0r}) \rightarrow 0^-$ , it yields :

$$\lim_{R_{0m}\downarrow R_{0r}} \frac{W(\alpha_m, \alpha_r)}{(\alpha_m - \alpha_r)} = \lim_{R_{0m}\downarrow R_{0r}} \frac{1}{(\alpha_m - \alpha_r)} \left[ m \tilde{p}_u \pi_m^p \frac{\tilde{I}_m}{\epsilon} + m \tilde{p}_1 \pi^r(\alpha_m, \alpha_r) \int_0^\infty F_m^{\phi_{mr}}(t) \, \mathrm{d}t \right]$$
(B.21)

$$=\lim_{R_{0m}\downarrow R_{0r}}\frac{1}{(\alpha_m-\alpha_r)}\frac{1}{\epsilon}m\tilde{p}_u\pi_m^p\tilde{I_m}$$
(B.22)

# **B.5** Derivation of the selection gradient

Our starting point is the invasion fitness of a rare mutant parasite, which is given by :

$$W(\alpha_m, \alpha) = m \tilde{p}_u \pi_m^p \left[ \frac{\tilde{I_m}}{\epsilon + \tau \pi_{mr}^r} + \frac{\tau \pi_{mr}^r}{\epsilon + \tau \pi_{mr}^r} \int_0^\infty F_m^{\phi_{mr}}(t) dt \right]$$

$$+ m \tilde{p}_1 \pi_{rm}^r \int_0^\infty F_m^{\phi_{rm}}(t) dt$$
(B.23)

Here :

- all quantities that depend on the mutant trait have a *m* subscript.
- all quantities without subscripts solely depend on the resident trait.
- explicit dependence on the traits is dropped for simplicity.
- $F_m^{\phi}(t)$  is the number of mutants produced by doubly infected hosts at time t, with the superscript denoting the nature of reinvasion ( $\phi_{rm}$  = reinvasion by the mutant ,  $\phi_{mr}$  = reinvasion by the resident). Note that  $F_m^{\phi}(t)$  depends on both mutant and resident strains.

More precisely, we have :

$$F_m^{\phi}(t) = \tilde{I}^{\phi}(t)f(t)\exp^{-\epsilon t}$$
(B.24)

where  $\tilde{I}^{\phi}(t)$  refers to the quasi-equilibrium total density of infected individuals in a shared patch, f(t) the frequency of the mutant strain at time t, and  $\exp^{-\epsilon t}$ the probability that the patch has not experienced extinction t times after being revinvaded.

Thus we can write the invasion fitness as  $W = W^s + W^{\phi_{mr}} + W^{\phi_{rm}}$  where :

$$W^{s} = \text{Patches occupied by the mutant alone} = m\tilde{p}_{u}\pi_{m}^{p}\frac{\tilde{I}_{m}}{\epsilon + \tau\pi_{mr}^{r}}$$
$$W^{\phi_{mr}} = \text{mutant patches reinvaded by the resident} = m\tilde{p}_{u}\pi_{m}^{p}\frac{\tau\pi_{mr}^{r}}{\epsilon + \tau\pi_{mr}^{r}}\int_{0}^{\infty}F_{m}^{\phi_{mr}}(t) dt$$
$$W^{\phi_{rm}} = \text{resident patches reinvaded by the mutant} = m\tilde{p}_{1}\pi_{rm}^{r}\int_{0}^{\infty}F_{m}^{\phi_{rm}}(t) dt$$
(B.25)

The selection gradient is given by the derivative of these terms.

# Patches occupied by the mutant alone

The derivation of  $W^s$  is quite straightforward and leads to :

$$\frac{\partial W^s}{\partial \alpha_m} = m \tilde{p}_u \left[ \frac{\partial \tilde{I_m} \pi_m^p}{\partial \alpha_m} \frac{1}{\epsilon + \tau \pi_{mr}^r} - \frac{\partial \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m} \frac{\pi_m^p \tilde{I_m} \tau}{(\epsilon + \tau \pi_{mr}^r)^2} \right]$$
(B.26)

# Mutant patches reinvaded by the resident

Here, we obtain :

$$\frac{\partial W^{\phi_{mr}}}{\partial \alpha_{m}} = m \tilde{p}_{u} \tau \left[ \underbrace{\left( \underbrace{\frac{\partial \pi_{m}^{p} \pi_{mr}^{r}}{\partial \alpha_{m}} \frac{1}{\epsilon + \tau \pi_{mr}^{r}} - \frac{\partial \pi_{mr}^{r}}{\partial \alpha_{m}} \frac{\tau \pi_{mr}^{r} \pi_{m}^{p}}{(\epsilon + \tau \pi_{mr}^{r})^{2}} \right) \int_{0}^{\infty} F_{m}^{\phi_{mr}}(t) dt}_{\mathsf{A}} + \underbrace{\frac{\pi_{m}^{p} \pi_{mr}^{r}}{\epsilon + \tau \pi_{mr}^{r}} \int_{0}^{\infty} \frac{\mathrm{d}F_{m}^{\phi_{mr}}(t)}{\mathrm{d}\alpha_{m}} \mathrm{d}t}_{\mathsf{B}} \right]}_{\mathsf{B}}$$
(B.27)

The expression can be handfully simplified by noticing some appropriate identities that holds when we evaluate at  $\alpha_m = \alpha_r$ :

$$\pi_{mr}^{r}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha_{r}} = \pi_{rm}^{r}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha_{r}} = 0$$

$$f_{m}^{\phi}(t)\Big|_{\alpha_{m}=\alpha_{r}} = \phi$$

$$\tilde{I}^{\phi}(t)\Big|_{\alpha_{m}=\alpha_{r}} = \tilde{I}$$

$$\int_{0}^{\infty} F_{m}^{\phi_{rm}}(t) dt\Big|_{\alpha_{m}=\alpha_{r}} = \tilde{I}\phi \int_{0}^{\infty} \exp^{-\epsilon t} dt = \tilde{I}\phi \frac{1}{\epsilon}$$
(B.28)

and doing so the term B vanishes when evaluated at neutrality and we are left with :

$$\frac{\partial W^{\phi_{mr}}}{\partial \alpha_m} = m \tilde{p}_u \tau \frac{1}{\epsilon} \frac{\partial \pi_m^p \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m} \tilde{I} \phi_{mr} \frac{1}{\epsilon}$$
(B.29)

#### Resident patches reinvaded by the mutant

The derivative of the third term gives :

$$\frac{\partial W^{\phi_{rm}}}{\partial \alpha_m} = m \tilde{p}_1 \left[ \frac{\partial \pi_{rm}^r}{\partial \alpha_m} \int_0^\infty F_m^{\phi_{rm}}(t) \, \mathrm{d}t + \pi_{rm}^r \int_0^\infty \frac{\partial F_m^{\phi_{mr}}(t)}{\partial \alpha_m} \mathrm{d}t \right] \tag{B.30}$$

By noticing that  $\tilde{p_1} = \tilde{p}_u \frac{\tau \pi_m^p}{\epsilon + \tau}$ , it yields :

$$\frac{\partial W^{\phi_{rm}}}{\partial \alpha_m} = m \tilde{p}_u \frac{\tau}{\epsilon + \tau} \pi_m^p \frac{\partial \pi_{rm}^r}{\partial \alpha_m} \tilde{I} \phi_{rm} \frac{1}{\epsilon}$$
(B.31)

## Selection gradient and additional simplifications

If we put the terms all together and evaluate the remaining quantities, we obtain :

$$\frac{\partial W}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r} = m \tilde{p}_u \left[ \frac{\partial \tilde{I}_m \pi_m^p}{\partial \alpha_m} \frac{1}{\epsilon} - \frac{\partial \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m} \frac{\pi_m^p \tilde{I}_m \tau}{\epsilon^2} \right] \\
+ m \tilde{p}_u \tau \frac{1}{\epsilon} \frac{\partial \pi_m^p \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m} \tilde{I} \phi_{mr} \frac{1}{\epsilon} \\
+ m \tilde{p}_u \frac{\tau}{\epsilon} \pi_m^p \frac{\partial \pi_{rm}^r}{\partial \alpha_m} \tilde{I} \phi_{rm} \frac{1}{\epsilon}$$
(B.32)

Further simplifications are possible once noted that :

$$\frac{\partial \pi_{rm}^{r}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha_{r}} = -\frac{\partial \pi_{mr}^{r}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha_{r}}$$

$$\phi_{rm} = (1 - \phi_{mr})$$

$$m \tilde{p}_{u} \tilde{I} \pi_{m}^{p} = \epsilon$$
(B.33)

which eventually, after algebric simplifications, yields :

$$\frac{\partial W}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r} = \frac{1}{\tilde{I}} \frac{\partial \tilde{I_m}}{\partial \alpha} + \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha} - \frac{\tau}{\epsilon} 2\phi_{rm} \frac{\partial \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m}$$
(B.34)

# B.6 An alternative derivation of the fitness gradient

We study here a peculiar version of the fitness gradient, assuming that the reinvasion process is fully deterministic, so that we do not correct for initial stochasticity in the invasion process. This corresponds to the case where

$$\pi_{mr}^{r} = \pi_{rm}^{r} = 1$$
 (B.35)

The invasion fitness thus becomes :

$$W(\alpha_m, \alpha) = m\tilde{p}_u \pi_m^p \left[ \frac{\tilde{I}_m}{\epsilon + \tau} + \frac{\tau}{\epsilon + \tau} \int_0^\infty F_m^{\phi_{mr}}(t) \, \mathrm{d}t \right] + m\tilde{p}_1 \int_0^\infty F_m^{\phi_{rm}}(t) \, \mathrm{d}t \quad (B.36)$$

# Patches occupied by the mutant alone

The derivation of  $W^s$  now leads to :

$$\frac{\partial W^s}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha} = \frac{m\tilde{p}_u}{\epsilon + \tau} \frac{\partial \pi_m^p \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m}$$
(B.37)

which simplifies into :

$$\frac{\partial W^{s}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} = \frac{\epsilon}{\epsilon+\tau} \left[ \frac{1}{\pi_{m}^{p}} \frac{\partial \pi_{m}^{p}}{\partial \alpha_{m}} + \frac{1}{\tilde{I}_{m}} \frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}} \right]$$
(B.38)

# Mutant patches reinvaded by the resident

The term A in eq.(B.27) is now given by

$$\frac{\partial A}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r} = m\tilde{p}_u \tau \frac{1}{\epsilon + \tau} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha} \int_0^\infty F_m^{\phi_{mr}}(t) dt$$
(B.39)

in addition, the term B does not vanish anymore. It is however possible to simplify it using the following neutral identities :

$$\frac{\partial \tilde{I}^{\phi}(t)}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} = \phi \frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha}$$

$$\frac{\partial f^{\phi}(t)}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} = \frac{\partial \phi}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} + \phi(1-\phi)t$$

$$\phi_{rm} = 1 - \phi_{mr}$$
(B.40)

thus, we have :

$$\frac{\partial F_{m}^{\phi_{mr}}(t)}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} = \phi_{mr} \frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} f_{mr}^{\phi}(t) \exp^{-\epsilon t} + \left(\frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} + \phi_{mr}(1-\phi_{mr})t\right) \tilde{I}_{mr}^{\phi}(t) \exp^{-\epsilon t}$$
$$= \phi_{mr}^{2} \frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} \exp^{-\epsilon t} + \left(\frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} + \phi_{mr}\phi_{rm}t\right) \tilde{I} \exp^{-\epsilon t}$$
(B.41)

Integrating over t gives :

$$\int_{0}^{\infty} \frac{\partial F_{m}^{\phi_{mr}}(t)}{\partial \alpha_{m}} \Big|_{\alpha_{m}=\alpha} dt = \phi_{mr}^{2} \frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}} \Big|_{\alpha_{m}=\alpha} \frac{1}{\epsilon} + \frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha_{m}} \Big|_{\alpha_{m}=\alpha} \tilde{I} \frac{1}{\epsilon} + \phi_{mr} \phi_{rm} \tilde{I} \frac{1}{\epsilon^{2}}$$
(B.42)

then, putting all the terms of eq.(B.27) together now yields :

$$\frac{\partial W^{\phi_{mr}}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} = m\tilde{p}_{u}\tau \left[\underbrace{\frac{1}{\varepsilon+\tau}\frac{\partial \pi_{m}^{p}}{\partial \alpha}\tilde{I}_{m}\phi_{rm}\frac{1}{\varepsilon}}_{A'} + \underbrace{\frac{\pi_{m}^{p}}{\varepsilon+\tau}\left(\phi_{mr}^{2}\frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha}\frac{1}{\varepsilon} + \frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha}\tilde{I}\frac{1}{\varepsilon} + \phi_{mr}\phi_{rm}\tilde{I}\frac{1}{\varepsilon^{2}}\right)}_{B'}\right]$$
(B.43)

which can be simplified into :

$$\frac{\partial W^{\phi_{mr}}}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m=\alpha} = \frac{\tau}{\epsilon+\tau} \left[ \phi_{rm} \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \phi_{rm}^2 \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} + \frac{\partial \phi_{rm}}{\partial \alpha} + \phi_{rm} \phi_{mr} \frac{1}{\epsilon} \right]$$
(B.44)

#### Resident patches reinvaded by the mutant

In the ecological model specifying the number of invasion received by a patch, we have  $\tilde{p_1} = \tilde{p}_u \frac{\tau \pi_m^p}{\epsilon + \tau \phi_{mr}}$ , thus the derivative of the third term in our fitness equation gives by swapping *m* and *r* indices from equation (B.44), which yields :

$$\frac{\partial W^{\phi_{rm}}}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha} = \frac{\tau}{\epsilon + \tau} \left[ \phi_{mr} \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \phi_{mr}^2 \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} + \frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha} + \phi_{mr} \phi_{rm} \frac{1}{\epsilon} \right]$$
(B.45)

# Fitness gradient and further simplifications

Putting all the terms previously computed gives :

$$\frac{\partial W}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r} = \frac{\epsilon}{\epsilon + \tau} \left[ \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} \right] \\ \frac{\tau}{\epsilon + \tau} \left[ \phi_{rm} \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \phi_{rm}^2 \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} + \frac{\partial \phi_{rm}}{\partial \alpha} + \phi_{rm} \phi_{rm} \frac{1}{\epsilon} \right] \\ \frac{\tau}{\epsilon + \tau} \left[ \phi_{mr} \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \phi_{mr}^2 \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} + \frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha} + \phi_{mr} \phi_{rm} \frac{1}{\epsilon} \right]$$
(B.46)

Further simplifications are possible considering the fact that :

Finally the fitness gradient can be written in a quite simple form :

$$\frac{\partial W}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r} = \frac{\epsilon}{\epsilon + \tau} \left[ \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} \right] \\ + \frac{\tau}{\epsilon + \tau} \left[ \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + (\phi_{rm}^2 + \phi_{mr}^2) \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} + 2\phi_{rm}\phi_{mr} \frac{1}{\epsilon} \right]$$
(B.48)

# Relatedness

Following the methods described in (JANSEN & VITALIS, 2007)(Appendix 3), it is possible to show that the relatedness in our model can be written as :

$$R = \frac{p_1^* + p_2^*(\phi_{rm}^2 + \phi_{mr}^2)}{p_1^*}$$
(B.49)

and the unrelatedness as :

$$\bar{R} = 1 - R = \frac{p_2^* 2\phi_{rm}\phi_{mr}}{p_I^*}$$
 (B.50)

where  $\tilde{p}_1$  and  $\tilde{p}_2$  are the fraction of patches invaded once and twice (respectively) in our neutral ecological model.

To make relatedness emerge from the fitness gradient, we use :

$$2\phi_{rm}\phi_{mr} = \frac{p_{I}^{*}}{p_{2}^{*}}\bar{R}$$

$$(\phi_{rm}^{2} + \phi_{mr}^{2}) = \frac{p_{I}^{*}}{p_{2}^{*}}\left[R - \frac{p_{1}^{*}}{p_{I}^{*}}\right]$$

$$= \frac{1}{p_{2}^{*}}\left[p_{2}^{*}R + p_{1}^{*}(R-1)\right]$$

$$= R - \frac{p_{1}^{*}}{p_{2}^{*}}\bar{R}$$
(B.51)

and the selection gradient in our model without the initial invasion probabilities is finally :

$$\frac{\partial W}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r} = \frac{\epsilon}{\epsilon + \tau} \left[ \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} \right] \\
\frac{\tau}{\epsilon + \tau} \left[ \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} R - \left( \frac{p_1^*}{p_2^*} \frac{1}{\tilde{I}_m} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} - \frac{p_I^*}{p_2^*} \frac{1}{\epsilon} \right) \bar{R} \right]$$
(B.52)

# B.7 Another alternative derivation of the fitness gradient

So far we derived the selection gradient by using a neutral probability of patches takeover equal to zero or one. This is a consequence of the branching

process approximation from which reinvasion probability are derived, and rely on the assumption that population sizes are always sufficiently large to prevent neutral fixation. However, it is known from population genetics in finite population that the neutral fixation probability of a given allele is equal to its initial frequency when it appears in the population [ref : KIMURA, FISHER]. Thus we can rederive the selection gradient assuming that :

$$\pi_{mr}^{r}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha_{r}} = \phi_{mr}$$

$$\pi_{rm}^{r}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha_{r}} = \phi_{rm}$$
(B.53)

# Patches occupied by the mutant alone

The derivation of  $W^s$  is (still) quite straightforward and leads to :

$$\frac{\partial W^s}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m=\alpha} = m\tilde{p}_u \left[ \frac{\partial \tilde{I_m} \pi_m^p}{\partial \alpha_m} \Big|_{\alpha_m=\alpha} \frac{1}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} - \frac{\partial \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m} \Big|_{\alpha_m=\alpha} \frac{\pi_m^p \tilde{I_m} \tau}{(\epsilon + \tau \phi_{mr})^2} \right]$$
(B.54)

which simplifies into :

$$\frac{\partial W^s}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m=\alpha} = \frac{\epsilon}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} \left[ \frac{1}{\tilde{I}} \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \alpha_m} + \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} - \frac{\tau}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} \frac{\partial \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m} \right]$$
(B.55)

#### Mutant patches reinvaded by the resident

The term A in eq.(B.27) is still given by eq.(B.29), but again the term B does not vanish anymore. As previous, it possible to simplify it using the following neutral identities :

$$\frac{\partial \tilde{I}^{\phi}(t)}{\partial \theta_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} = \phi \frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha}$$

$$\frac{\partial f^{\phi}(t)}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} = \frac{\partial \phi}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} + \phi(1-\phi)t$$

$$\phi_{rm} = 1 - \phi_{mr}$$
(B.56)

thus, we have :

$$\frac{\partial F_{m}^{\phi_{mr}}(t)}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} = \phi_{mr} \frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} f_{mr}^{\phi}(t) \exp^{-\epsilon t} + \left(\frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} + \phi_{mr}(1-\phi_{mr})t\right) \tilde{I}_{mr}^{\phi}(t) \exp^{-\epsilon t}$$
$$= \phi_{mr}^{2} \frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} \exp^{-\epsilon t} + \left(\frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} + \phi_{mr}\phi_{rm}t\right) \tilde{I} \exp^{-\epsilon t}$$
(B.57)

Integrating over t gives :

$$\int_{0}^{\infty} \frac{\partial F_{m}^{\phi_{mr}}(t)}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} dt = \phi_{mr}^{2} \frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} \frac{1}{\epsilon} + \frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} \tilde{I}\frac{1}{\epsilon} + \phi_{mr}\phi_{rm}\tilde{I}\frac{1}{\epsilon^{2}}$$
(B.58)

Putting all the terms together now yields :

$$\frac{\partial W^{\phi_{mr}}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} = m\tilde{p}_{u}\tau \left[ \underbrace{\left( \frac{\partial \pi_{m}^{p}\pi_{mr}^{r}}{\partial \alpha_{m}} \Big|_{\alpha_{m}=\alpha} \frac{1}{\epsilon + \tau\phi_{mr}} - \frac{\partial \pi_{mr}^{r}}{\partial \alpha_{m}} \Big|_{\alpha_{m}=\alpha} \frac{\tau\phi_{mr}\pi_{m}^{p}}{(\epsilon + \tau\phi_{mr})^{2}} \right) \tilde{I}\phi_{mr}\frac{1}{\epsilon} + \underbrace{\frac{\pi_{m}^{p}\phi_{mr}}{\epsilon + \tau\phi_{mr}} \left( \phi_{mr}^{2}\frac{\partial \tilde{I}_{m}}{\partial \alpha_{m}} \Big|_{\alpha_{m}=\alpha} \frac{1}{\epsilon} + \frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha_{m}} \Big|_{\alpha_{m}=\alpha} \tilde{I}\frac{1}{\epsilon} + \phi_{mr}\phi_{rm}\tilde{I}\frac{1}{\epsilon^{2}} \right)}_{\mathsf{B}'} \right]}_{\mathsf{B}'}$$
(B.59)

which can somewhat simplified into :

$$\frac{\partial W^{\phi_{mr}}}{\partial \alpha_{m}}\Big|_{\alpha_{m}=\alpha} = \frac{\tau\phi_{mr}}{\epsilon + \tau\phi_{mr}} \left[ \phi_{mr} \frac{1}{\pi_{m}^{p}} \frac{\partial \pi_{m}^{p}}{\partial \alpha_{m}} + \frac{\partial \pi_{mr}^{r}}{\partial \alpha_{m}} - \frac{\tau\phi_{mr}}{\epsilon + \tau\phi_{mr}} \frac{\partial \pi_{mr}^{r}}{\partial \alpha_{m}} + \phi_{mr}^{2} \frac{1}{\tilde{\ell}} \frac{\partial \tilde{\ell}_{m}}{\alpha_{m}} + \frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha_{m}} + \phi_{mr} \phi_{rm} \frac{1}{\epsilon} \right]$$
(B.60)

# Resident patches reinvaded by the mutant

As we have to consider that even in the ecological model specifying the number of invasion received by a patch, the neutral reinvasion probability is  $\phi$ , we have  $\tilde{p_1} = \tilde{p}_u \frac{\tau \pi_m^p}{\epsilon + \tau \phi_{mr}}$ , the derivative of the third term in our fitness equation gives :

$$\frac{\partial W^{\phi_{rm}}}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m=\alpha} = \frac{\tau \phi_{rm}}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} \bigg[ \phi_{rm} \frac{1}{\pi^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \frac{\partial \pi_{rm}^r}{\partial \alpha_m} - \frac{\tau \phi_{rm}}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} \frac{\partial \pi_{rm}^r}{\partial \alpha_m} + \phi_{rm}^2 \frac{1}{\tilde{I}} \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \alpha_m} + \frac{\partial \phi_{rm}}{\partial \alpha_m} + \phi_{rm} \phi_{mr} \frac{1}{\epsilon} \bigg]$$
(B.61)

which can be simplified into :

# Putting all the term together

The fitness gradient can be expressed by :

$$\begin{aligned} \frac{\partial W}{\partial \alpha_m}\Big|_{\alpha_m = \alpha_r} &= \frac{\epsilon}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} \left[ \frac{1}{\tilde{I}} \frac{\partial \tilde{I}}{\partial \alpha_m} + \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \tilde{\pi}_m^p}{\partial \alpha_m} - \frac{\tau}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} \frac{\partial \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m} \right] \\ &+ \frac{\tau \phi_{mr}}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} \left[ \phi_{mr} \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \frac{\partial \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m} - \frac{\tau \phi_{mr}}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} \frac{\partial \pi_{mr}^r}{\partial \alpha_m} \right] \\ &+ \phi_{mr}^2 \frac{1}{\tilde{I}} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} + \frac{\partial \phi_{mr}}{\partial \alpha_m} + \phi_{mr} \phi_{rm} \frac{1}{\epsilon} \right] \end{aligned} \tag{B.62}$$

$$&+ \frac{\tau \phi_{rm}}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} \left[ \phi_{rm} \frac{1}{\pi_m^p} \frac{\partial \pi_m^p}{\partial \alpha_m} + \frac{\partial \pi_{rm}^r}{\partial \alpha_m} - \frac{\tau \phi_{rm}}{\epsilon + \tau \phi_{mr}} \frac{\partial \pi_{rm}^r}{\partial \alpha_m} \right] \\ &+ \phi_{rm}^2 \frac{1}{\tilde{I}} \frac{\partial \tilde{I}_m}{\partial \alpha_m} + \frac{\partial \phi_{rm}}{\partial \alpha_m} + \phi_{rm} \phi_{mr} \frac{1}{\epsilon} \end{aligned}$$

which is rather difficult to simplify in a interpretable way...

# **B.8** Stochastic simulation algorithm

The following continuous-time simulation algorithm was developed from Gillespie's improved *Tau-leaping* (GILLESPIE & PETZOLD, 2003b). As this algorithm was initially implemented for well stirred-systems, we expanded its framework to allow for metapopulation modelling, as follows :

- Define state variables and model parameters, then compute propensities *p* for each event of the model. These formulas are given by the infinitesimal process of the model and can be easily retrieved using its Kolmogorov forward equation.
- 2. Get the propensities of each event for current *t*. These propensities are summed over each patches of the metapopulation.
- 3. Use the  $\tau$  selection procedure described in (GILLESPIE & PETZOLD, 2003b).
- 4. Sample for each event its number of realisations  $k \sim Poisson(\tau p)$
- 5. Sample the *i* sites in which the event will take place in  $i \sim Multinomial(k, b_i)$  where  $b_i$  are the "individual propensities" for each site, define for the i-th site by :  $b_i = \frac{p_i}{p}$ .
- 6. Apply the effect of events in each site. If  $b_i$  is the number of triggers for one event in a particular patch, and  $N_i$  the number of individuals that may be concerned by the event, set the number triggers to  $Min(N_i, b_i)$  so it ensures no negative population size can be produced.
- 7. Update the time, and get back to (2).

Annexe C

Should I stay or should I go : Towards coevolution and multi-trait evolution of parasite virulence and host dispersal

# C.1 Préambule

Le texte à suivre, qui est un peu plus qu'une annexe mais toujours moins qu'un chapitre, (d'où la place qu'il occupe dans le manuscrit) compile les avancements réalisés sur ce qui aurait dû être l'ultime chapitre de la thèse. L'objectif, plus amplement détaillé dans la discussion générale, était originellement de construire un modèle complet de coévolution de la virulence des parasites et de la dispersion des hôtes. À ce titre, il est pertinent d'explorer deux principaux scénarios écologiques, le premier où la dispersion des hôtes est vue comme un trait génétiquement porté par l'hôte, et le second où la dispersion de l'hôte est la conséquence d'un contrôle par le parasite.

Au cours de la thèse, l'exploration du second scénario via un modèle de simulations stochastiques a constitué une partie du travail de stage de fin d'études de Grégoire Azé, dont le rapport de stage est fourni en annexe (D). Au cours de son stage, Grégoire a commencé par étendre le modèle d'évolution de la virulence pour prendre en compte la dispersion différenciée des hôtes infectés. Selon ses résultats, l'ajout de la dispersion différenciée des hôtes au modèle semble conserver l'existence d'un principe d'optimisation de la colonisation des parasites aux limites de viabilité des populations (Fig. D.8). De plus, il montre que la déviation à ce principe correspond à une augmentation du  $R_0$  épidémiologique, dont les résultats du chapitre 4 indiquent qu'elle est la conséquence d'un accroissement de la compétition locale (Fig. D.5). Grégoire a considéré par la suite le degré de différenciation dans la dispersion de l'hôte comme un trait du parasite soumis à la sélection, et a exploré la dynamique de l'évolution conjointe de ces deux traits. Les résultats obtenus restent préliminaires, cependant ils semblent indiquer que les parasites sélectionnés sont ceux qui accroissent la dispersion des hôtes qui dispersent naturellement peu, et tempèrent la dispersion d'hôtes qui dispersent beaucoup (Fig. D.9b). Ce résultat serait conforme aux attendus, en effet KAMO & BOOTS (2006) ont également modélisé l'évolution de la dispersion des parasites comme un trait sous sélection et leurs résultats indiquent généralement que les parasites sont sélectionnés pour optimiser leur transmission dans l'espace. Il est probable que le même phénomène soit à l'œuvre ici, et que l'évolution de la dispersion soit régie par l'optimisation du produit entre les densités locales d'individus infectés et de leur taux de dispersion.

En s'intéressant à la corrélation entre les valeurs stationnaires de dispersion et de virulence, Grégoire n'a pas semblé observer de lien entre ces quantités, ce qui pourrait signifier l'inexistence de l'évolution de "syndromes de dispersion" dans le modèle étudié. Ce résultat préliminaire n'est toutefois pas certain, et le cas échéant, cela pourrait être une conséquence de l'indépendance des traits. Il est possible que l'existence d'un "syndrome de dispersion" soit le résultat de l'existence de contraintes d'allocation (*trade-offs*) entre la dispersion et d'autres traits tels que l'effort reproductif (i.e. le taux de naissance) des hôtes, ou la virulence des parasites.

Afin de développer et valoriser plus avant les résultats de Grégoire, il est nécessaire de réaliser une exploration plus systématique du modèle, tant dans l'espace des paramètres que par la simulation de scénarii sous diverses hypothèses de liens génétiques entre les traits modélisés. Par ailleurs, appuyer ses résultats par une extension des travaux analytiques réalisés sur le modèle semble également nécessaire. J'ai tenté de réaliser cette extension au cours de la thèse, mais ai rencontré des difficultés techniques, dont la plupart dérivent (à mon opinion) d'une augmentation de l'espace des états de la métapopulation qui sont à considérer pour développer le modèle, et définir la *valeur sélective d'invasion* d'un hôte mutant.

Une fois cela fait, on pourrait à partir de l'expression du gradient<sup>1</sup> inférer à la fois les forces de sélection agissant sur l'hôte lorsqu'il contrôle le trait (en étudiant la dérivée partielle de la valeur sélective de l'hôte mutant par rapport au trait dudit l'hôte mutant) et celles agissant sur la manipulation de la dispersion par le parasite (en dérivant la valeur sélective du parasite par rapport au trait de l'hôte). Ce faisant, on pourrait ainsi confirmer et étendre les résultats obtenus par Grégoire.

Par la suite, je présente un "état des lieux" du modèle d'évolution de la dispersion, tel qu'il est actuellement formulé<sup>2</sup>.

# C.2 Local Dynamics

The within-patch dynamics is described by the following ODE system :

$$\frac{dS}{dt} = (b_0 - b_1(S+I))S - (\mu+d)S - \beta(\alpha)SI + \gamma I$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta(\alpha)SI - (\gamma + \alpha + d + \mu)I$$
(C.1)

Hosts reproduce at rate  $b_0$  and suffer natality density-dependence with strength  $b_1$ . Hosts die from background mortality at rate  $\mu$  and disperse from their patch at rate d. Infectious contacts between infected and susceptible individuals occur at rate  $\beta(\alpha) = \frac{\beta_0 \alpha}{1+\alpha}$ , and can recover at rate  $\gamma$ . Infected individuals experience additional mortality - hereafter called virulence- at rate  $\alpha$ .

<sup>1.</sup> dont on a de bonnes raisons de penser qu'on pourrait la dériver facilement, car elle serait vraisemblablement constituée d'une somme de composantes semblables à celles qu'on retrouve pour la valeur sélective d'invasion du parasite dans le chapitre 4

<sup>2.</sup> c'est-à-dire comprenant au moins un erreur, que je m'acharne à débusquer.

# Equilibria

Model (C.1) has two non-trivial equilibria that are in the form  $\{S = S^*, I = 0\}$  for the disease-free equilibrium (hereafter *DFE*) and  $\{S = \tilde{S}, I = \tilde{I}\}$  for the endemic equilibrium.

## $R_0$

Model (C.1) allows us to define the basic reproductive number as :

$$R_0 = \frac{\beta(\alpha)S^*}{\mu + d + \alpha + \gamma}$$
(C.2)

# C.3 Metapopulation Dynamics

We describe the metapopulation dynamics by tracking the fractions of patches in a particular state, and transitions occuring between them. The set of patches states is described by the equilibria of model (C.1), including the trivial equilibrium  $\{S = 0, I = 0\}$ , which refers to empty patches. We note  $p_0, p^U$  and  $p^E$  the fraction of patches that are empty, uninfected or at endemic equilibrium respectively. As  $p_0 + p^U + p^E = 1$ , our metapopulation model is described by the two following ODEs that are an expansion of the original Levins model (Levins, 1969).

$$\frac{\mathrm{d}p^{U}}{\mathrm{d}t} = m_{S}p_{0}(S^{*}p^{U} + \tilde{S}p^{E}) - m_{I}\tilde{I}p^{U}p^{E} - \epsilon p^{U}$$

$$\frac{\mathrm{d}p^{E}}{\mathrm{d}t} = m_{I}\tilde{I}p^{U}p^{E} - \epsilon p^{E}$$
(C.3)

Where :

- $m_s = m\pi^h(d)$  is the colonization rate of susceptible hosts dispersing from disease-free patches. With  $m = d(1 \rho)$  with *d* the within-patch dispersal rate from system (C.1),  $\rho$  a cost of dispersal, and  $\pi_h$  the probability that from an initial colonizer, the population density in the patch reaches a critical size that prevents it from extinction due to demographic stochasticity.
- $m_I = m\pi^p(d)$  is the colonization rate of infected hosts dispersing from endemic patches, where  $\pi^p(\alpha)$  is the probability that an epidemic outbreak occurs following the invasion by an infected individual.

and  $\epsilon$  is the rate of extrinsic extinction.

# Equilibria

Model C.3 has two non-trivial equilibria that are in the form : { $p^{U} = p^{U*}$ ,  $p^{E} = 0$ } which is a regional *DFE*, and { $p^{U} = \tilde{p}^{U}$ ,  $p^{E} = \tilde{p}^{E}$ } which is an endemic equilibrium of the disease.

# Establishment probability of the host in an empty patch

The dynamics that governs the initial founding of a population in an empty patch knowing the the initial invader is susceptible is well approximated by :

$$\frac{dS}{dt} = \left(b_0 - (\mu + d)\right)S\tag{C.4}$$

Which is a reduced version of system (C.1) where the epidemic terms as well as density dependance are ignored.

Assuming the time before any event is exponentially distributed, the probability that an individual lives until a particular time t is given by :

$$(\mu + d)e^{-(\mu+d)t}$$
 (C.5)

During any time interval t, the probability to have n offspring is a Poisson process with intensity  $b_0$ , and is given by :

$$\frac{e^{-b_0 t} (b_0 t)^n}{n!}$$
(C.6)

Taking the probability to live t times and have n offspring during this interval, and summing for all possible times give :

$$\omega_n = \int_0^\infty (\mu + d) e^{-(\mu + d)t} \frac{e^{-b_0 t} (b_0 t)^n}{n!} dt$$
 (C.7)

Summing over possible n leads to the construction of the following probability generating function for a susceptible individual landing in an empty patch :

$$G(Z) = \sum_{n=0}^{\infty} \omega_n Z^n \tag{C.8}$$

Solving *z* for G(z) = z gives the extinction probability, and thus the colonization probability  $\pi_h = 1 - \frac{\mu+d}{b_0}$ .

The derivation of the equivalent invasion probability for the epidemic in a disease-free patch, that we note noted  $\pi_p$  is described in appendix (B.B) and leads to :

$$\pi_p = 1 - \frac{1}{R_0} \tag{C.9}$$

# C.4 Competition dynamics between phenotypes

We are now interested about the dynamics governing the density of individuals in local populations that are occupied by two host phenotypes with different dispersal values.

Let *m* and *r* refer to those phenotypes, with  $d_m \neq d_r$ . We aim to describe the dynamics in frequency of phenotypes *m* and *r* when both a present in a local population.

#### Total density in a disease-free patch

We define  $S_t$  the total density of individuals in a disease-free patch, and note f the frequency of phenotype m. Thus, the total density dynamics of such a patch is given by :

$$\frac{dS_t}{dt} = S_t(b_0 - b_1 S_t) - d_r(1 - f)S_t - d_m f S_t - \mu S_t$$
(C.10)

The equilibrium density of individuals of both phenotypes is  $S_t^* = \frac{b_0 - \mu - d_m f - d_r (1 - f)}{b_1}$ , and thus the equilibrium density of phenotype *m* is  $S_t^* f$ .

It is quite easy to guess that as soon as  $d_m \neq d_m$ , the fraction f of phenotype m is a dynamic quantity itself, moving through time and proportionnally to the selection differential on traits values. The specification of the dynamics of f is detailled at the end of the section.

#### Total density in an endemic patch

We define here  $S_t$  and  $I_t$  that respectively refer to the total density of susceptible and infected individuals in an endemic patch, and note f the frequency of phenotype m. The dynamics of such a patch is given by :

$$\frac{dS_t}{dt} = S_t(b_0 - b_1(I_t + S_t)) - d_m f S_t - d_r (1 - f) S_t + \gamma I_t - \beta(\alpha) I_t S_t - \mu S_t$$

$$\frac{dI_t}{dt} = \beta(\alpha) I_t S_t - d_m f I_t - d_r (1 - f) I_t - (\alpha + \gamma + \mu) I_t$$
(C.11)

This model has two non-trivial equilibria, one that is given by equilibrium of model C.10, and the other by :

$$- \tilde{S}_t = \tilde{S}_r(1-f) + \tilde{S}_m f$$
$$- \tilde{I}_t = \tilde{I}_r(1-f) + \tilde{I}_m f$$

#### Frequency dynamics

To obtain the dynamics of f as given in the previous model(s), we first disentangle system (C.11). To do so, we refer to the density of the phenotypes r or vusing a dedicated subscript, such that we have :

$$\frac{dS_r}{dt} = S_r(b_0 - b_1(S_r + S_m + I_r + I_m)) - d_rS_r + \gamma I_r - \beta(\alpha)(I_r + I_m)S_r - \mu S_r$$

$$\frac{dI_r}{dt} = \beta(\alpha)S_r(I_r + I_m) - (\alpha + d + \gamma + \mu)I_r$$

$$\frac{dS_m}{dt} = S_m(b_0 - b_1(S_r + S_m + I_r + I_m)) - d_mS_m + \gamma I_m - \beta(\alpha)(I_r + I_m)S_m - \mu S_m$$

$$\frac{dI_m}{dt} = \beta(\alpha)S_m(I_r + I_m) - (\alpha + d + \gamma + \mu)I_m$$
(C.12)

And the dynamics of f i thus given by :

$$\frac{\mathrm{d}f}{\mathrm{d}t} = \frac{\frac{\mathrm{d}(S_m + I_m)}{\mathrm{d}t}(S_m + I_m + S_r + I_r) - (S_m + I_m)\frac{\mathrm{d}(S_m + I_m + S_r + I_r)}{\mathrm{d}t}}{(S_m + I_m + S_r + I_r)^2}$$
(C.13)

Which under the approximation of weak selection simplifies in  $\Delta = (d_r - d_m)f(1-f)$ . And can be solved in a closed form :

$$f(t) = \frac{\phi}{\phi + (1 - \phi) \exp^{-\Delta t}}$$
(C.14)

Where  $\phi$  refers to an initial condition. For the following of our analysis, we are interested in a particular set of initial conditions, that is :

- $\phi_{rm}$  the initial frequency of phenotype *m* when it reinvades a disease-free patch that contains the phenotype *r*.
- $\phi_{mr}$  the initial frequency of phenotype *m* when it is reinvaded by the phenotype *r* in disease-free patches.
- $\phi_{mr}^E$  the initial frequency of phenotype *m* when it is reinvaded by the phenotype *r* in endemic patches.
- $\phi_{rm}^E$  the initial frequency of phenotype *m* when it reinvades an endemic patch that contains the phenotype *r*.

# C.5 Adaptive Dynamics : The invasion fitness

Through this section we will detail the method used to compute the invasion fitness of a rare mutant invading a resident metapopulation around its endemic equilibrium. In our case the invasion fitness is defined as a metapopulation criterion : the average number of successfull disperser produced by a typical patch during its lifespan (AJAR, 2003; MASSOL et al., 2009; METZ & GYLLENBERG, 2001). We will note  $d_m$  the trait value of the invading phenotype and  $d_r$  as the resident trait value.

We assume that when a patch is shared by both phenotype, the competition occurs slowly and always in favour of the phenotype that disperse the less (*cf* JANSEN & VITALIS, 2007). In the course of the local competitive replacement, extinction may occur. In order to retain information about in which order a patch has been colonized by diffrent phenotypes, we will now refer to invasion order using subscript *m* for mutant invasions and *r* for resident invasions.

For notational convenience, we will consider for the following the endemic equilibrium of our metapopulation, thus the fraction of patches in a given state x is always taken at this equilibrium  $\tilde{p}_x$ . We thus slightly change our notations and state that quantities  $\hat{p}_x$  will now refer to patches shared by both phenotypes.

## The resident state space with the number of invasion disentangled

#### Simplifying assumptions & additionnal notations

In order to keep our analytical work tractable, we draw here the list of assumptions that are assumed to hold around the endemic resident equilibrium :

- The invading mutant is initially rare, so it does not interact with itself. Thus, reinvasions of patches in which the mutant is present are always achieved by the resident phenotype.
- We assume that infected host cannot colonize new patches. Thus, when an infected host invades a given patch, there is a probability that the imported parasite triggers an epidemic, but the host invader lineage will always fade out.
- During its lifespan, a patch can receive at most 2 "typical" invaders, where typical invaders are defined according to their infectious status. Starting from state *p*<sub>0</sub> a patch can thus receive at most 2 susceptible host invaders and 2 infected hosts invaders.

In addition, for the sake of clarity, we define :

- $C_s(d) = d(1-\rho) [S^* p^U + \tilde{S} p^E]$  the rate at which susceptible dispersers (resident) are produced at equilibrium.
- $C_I(d) = d(1-\rho)\tilde{I}p^E$  the rate at which infected dispersers (resident) are produced at equilibrium.

As we assume that the number of typical invasions experienced by a patch is restricted to two, we wish to retain information about the number of typical hosts a patch have received during its lifespan. This implies to disentangle the system (C.3), to infer the fraction of sites that remains available for invasion at the time where a rare mutant appears in the metapopulation. A picture of the disentangled resident state space is provided in fig.(C.1).



FIGURE C.1 – Schematic representation of the disentangled state space of the resident system, the subscript *S* and *I* refer to the type of invasion experienced by the patch, and the indices to the number of times the typical invasion has occurred. The transitions Col.S and Col.I refer to the events of colonisation by new infected and susceptible hosts respectively. The transitions towards extinction have been removed to avoid visual clutter, but apply to all non-empty patches equally. Patches with the red circles refers to the ones that remain available for the invasion by a rare mutant during adaptive dynamics.

#### The mutant state subspace

We aim to construct the transition matrix between the different patches states of our system. As our final goal is to determine the invasion fitness of a mutant phenotype, we restrict our description to patches states including at least the mutant. An illustration of the state space considered is provided in figure (C.2).

The state space of mutant patches can be specified as follows :

- $p_m^U$  the fraction of disease-free sites occupied by the mutant alone.
- $\hat{p}_{mr}^{U}$  the fraction of patches  $p_{m}^{U}$  reinvaded by a susceptible resident.
- $p_{mr}^E$  the fraction of patches  $p_m^U$  that have received an infected resident and in which the parasite was imported (recall we assume that infected hosts do not colonize new patches but can still infect new patches through dispersal).
- $\hat{p}_{mr}^{Ia}$  the patches that were in state  $\hat{p}_{mr}^{II}$  and received a parasite from the invasion by an infected resident.
- $\hat{p}_{mr}^{Ib}$  the patches that were in state  $p_{mr}^{E}$  and were reinvaded by a susceptible resident.
- *p*<sup>U</sup><sub>rm</sub> the fraction of resident disease-free patches that were reinvaded by a mutant.
- $\hat{p}_{rmr}^E$  the fraction of patches that were in state  $\hat{p}_{rm}^U$  and were reinvaded by the parasite through the dispersal of a infected resident.
- *p*<sup>E</sup><sub>rrm</sub> the fraction of resident endemic patches that were reinvaded by a mutant.



FIGURE C.2 – Representation of the state space of patches and the transitions between these states around the resident equilibrium after the invasion by a rare mutant host.  $P^{U}$  refers to patches where the parasite is absent,  $P^{E}$  to patches where the parasite is present. The labels *m* and *r* refer to invasions by a mutant or resident host individual, in order of arrival in the patch. The transitions Col. S and Col. I refer to colonisation events by susceptible and infected hosts, respectively. Patches states with red circles refers to the patches states in which the mutant can appear, and patches states in green rectangle refers to patches shared by both phenotypes.

Secondary reinvasions describe the production of S/I emigrants in patches that are shared by both phenotypes at disease-free equilibrium, when they are reinvaded by an infected individual which triggers an epidemic. It has to be taken into account knowing that within-patch replacement dynamics occurs more slowly than reinvasion dynamics. So we need to describe the emigrant production when a shared disease-free patch is reinvaded by an infected and switches towards a local endemic equilibrium. This production should account for both the time you spend being reinvaded once and the time you spend before being extinct while reinvaded twice.

We denote the vector  $P = (\hat{p}_{rrm}^{E}, \hat{p}_{rm}^{U}, \hat{p}_{rmr}^{E}, p_{m}^{U}, p_{mr}^{E}, \hat{p}_{mr}^{II}, \hat{p}_{mr}^{Ib}, \hat{p}_{mr}^{Ia})$ . Dropping the dependency on traits for notational convenience, the transition matrix associated with the mutant state subspace is given by :

$$G(P) = \begin{pmatrix} -\epsilon & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -C_i - \epsilon & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & C_i & -\epsilon & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -C_s - C_i - \epsilon & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & C_i & -C_s - \epsilon & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & C_s & 0 & -C_i - \epsilon & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & C_i & -\epsilon & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_s & 0 & 0 & -\epsilon \end{pmatrix}$$

$$(C.15)$$

Following Metz & Guyllenberg 2001, Massol *et. al.*2013, we define the partial population reproductive number as :

$$R_m(d_m, d) = A^T (-G(P)^{-1}) Y$$
(C.16)

With *A* is the vector of disperser production per unit of time and *Y* the vector of initial population state probabilities. Thus  $R_m$  gives the average number of dispersers produced by an initial mutant.

#### Vector of disperser production

In this section we specify the components of the emigrant production vector one by one, for both susceptible and infected dispersers.

# In patches $p_m^U$

The production of dispersers is straightforwardly  $d_m S_m^*$ , as disease-free patches do not produce infected dispersers.

In patches  $p_{mr}^E$ 

The production of susceptible dispersers is straightforwardly  $d_m(\tilde{S}_m + \tilde{I}_m)$ .

# In patches $p_{mr}^{U}$

Let  $\phi_{mr}$  denote the initial frequency of the mutant phenotype at the time of invasion. The patch will produce a certain quantity of disperser until it goes extinct or reinvaded by an infected individual. We denote  $f^{\phi_{mr}(t)}$  the mutant frequency at time *t* after reinvasion and  $S^{\phi_{mr}}(t)$  the total density in the patch at time *t* after invasion, which is obtained by taking system C.11 at equilibrium. Thus, patches  $p_{mr}^{U}$  produce the following amount of susceptible dispersers :

$$\epsilon d_m \int_0^\infty S^{\phi_{mr}}(t) f^{\phi_{mr}}(t) \exp^{-(\epsilon + C_i \pi_p)t} dt$$
 (C.17)

# In patches $\hat{p}_{rm}^{U}$

With the same method as above, denoting  $\phi_{rm}$  the initial frequency of the mutant phenotype at the time of invasion, patches  $p_{rm}^{U}$  produce the following amount of susceptible dispersers :

$$\epsilon d_m \int_0^\infty S^{\phi_{rm}}(t) f^{\phi_{rm}}(t) \exp^{-(\epsilon + C_i \pi_p)t} dt$$
 (C.18)

#### In patches $\hat{p}_{mr}^{Ib}$

The patch will produce susceptible and infected dispersers until it goes extinct. We note  $\phi_{mr}^{E}$  the initial frequency of the mutant phenotype, and  $\tilde{S}\phi_{mr}^{E}$  and  $\tilde{I}\phi_{mr}^{E}$  the total density of suceptible and infected in this patches, a patch  $\hat{p}_{mr}^{Ib}$  will produce :

$$\epsilon d_m \int_0^\infty (\tilde{S}^{\phi_{mr}^E}(t) + \tilde{I}^{\phi_{mr}^E}(t)) f^{\phi_{mr}^E}(t) \exp^{-\epsilon t} dt$$
 (C.19)

In patches  $\hat{p}_{rrm}^E$ 

The patch will produce susceptible and infected dispersers until it goes extinct. We note  $\phi_{rm}^E$  the initial frequency of the mutant phenotype, and  $\tilde{S}\phi_{rm}^E$  and  $\tilde{I}\phi_{rm}^E$  the total density of suceptible and infected in this patches, a patch  $\hat{p}_{rrm}^E$  will produce :

$$\epsilon d_m \int_0^\infty (\tilde{S}^{\phi_{rm}^E}(t) + \tilde{I}^{\phi_{rm}^E}(t)) f^{\phi_{rm}^E}(t) \exp^{-\epsilon t} dt$$
 (C.20)

In patches  $\hat{p}_{rmr}^E$ 

Recall that we describe here the emigrant production when a shared diseasefree patch is reinvaded by an infected individual. Our model assumes that during the replacement dynamics, the addition of an extra individual has a negligible effect on the frequency dynamics of phenotypes. However, when this extra individual is infected, and knowing that epidemic dynamics is faster than replacement dynamics, we need to account for the change in disperser production due to the presence of the parasite.

Starting from a patch in state  $\hat{p}_{rm}^{U}$ , the probability that this patch is reinvaded at time  $t_1$  knowing that reinvasion by an infected resident occurs at rate  $C_i \pi_{p,m}$ is given by  $C_i \pi_{p,m} e^{-(C_i \pi_{p,m})t_1}$ . We note  $\phi'(t1)$  the initial frequency of mutant in the patch at the time of reinvasion, which is the time at which the patch transit towards the state  $\hat{p}_{rmr}^E$ .

We define the production of susceptible emigrants as

$$\int_{0}^{\infty} (\epsilon + C_{i} \pi_{p,m}) e^{-(\epsilon + C_{i} \pi_{p,m})t_{1}} \left(\frac{C_{i} \pi_{p,m}}{\epsilon + C_{i} \pi_{p,m}}\right) * \int_{0}^{\infty} \left(\tilde{S}^{\phi'(t_{1})}(t_{2}) + \tilde{I}^{\phi'(t_{1})}(t_{2})\right) f^{\phi'(t_{1})}(t_{2}) e^{-\epsilon t_{2}} dt_{1} dt_{2}$$
(C.21)

With  $\phi'(t1) = \frac{S^{\phi_{rm}}(t_1)f^{\phi_{rm}}(t_1)}{S^{\phi_{rm}}(t_1)+1}$ . It is possible to simplify further equation (C.21). Considering the average time before reinvasion is given by  $\frac{1}{C_i \pi_{p,m}}$ , we can approximate the amount of disperser produced by assuming each site will be reinvaded at the average time. Thus we define  $t_1 = \frac{1}{C_i \pi_{p,m}}$ .

Therefore, sites  $\hat{p}_{mrr}$  produce an amount of susceptible dispersers equal to :

$$\epsilon d' \frac{C_i \pi_{p,m}}{\epsilon + C_i \pi_{p,m}} \int_0^\infty \left( \tilde{S}^{\phi'(t_1)}(t) + \tilde{I}^{\phi'(t_1)}(t) \right) f^{\phi'(t_1)}(t) e^{-\epsilon t} dt$$
(C.22)

In patches  $\hat{p}_{mr}^{Ia}$ 

The amount of disperser produced in such patchs canbe deduced quite straightforwardly with regard to the method displayed in the previous subsection.

By taking  $t_1 = \frac{1}{C_i \pi_{p,m}}$ , the average time at which reinvasion occurs, we get for  $\phi''(t_1) = \frac{S^{\phi_{mr}}(t_1)f^{\phi_{mr}}(t_1)}{S^{\phi_{mr}}(t_1)+1}$  the initial frequency of the mutant at the time of reinvasion :

$$\varepsilon d' \frac{C_i \pi_{p,m}}{\varepsilon + C_i \pi_{p,m}} \int_0^\infty \left( \tilde{S}^{\phi''(t_1)}(t) + \tilde{I}^{\phi''(t_1)}(t) \right) f^{\phi''(t_1)}(t) e^{-\varepsilon t} \mathrm{d}t$$
(C.23)

#### Vectors of initial population states

We specify here the vector describing the set of probabilities that the mutant appears in a patch that is in a particular state. Due to our assumption that infected mutant cannot settle in new patches, we only consider the cases where the appearing mutant is a susceptible host. Therefore, a mutant individual has to land in a patch  $p(S_1I_x)$  where  $x \in [0, 2]$ , as described by the figure (C.1), which corresponds to the set of patches that admit a reinvasion by a susceptible individual at the resident equilibrium. Consequently, only a few initial states are realisable :

- The mutant lands with probability  $(1 \rho)$  in a patch  $p_{rr}^E$ , this patch will therefore transit towards the state  $p_{rrm}^E$ .
- The mutant lands in a patch  $p_r^U$  with probability  $(1 \rho)$ , this patch will transit towards the state  $p^U rm$ .
- The mutant lands in an empty patch  $p_0$  with probability  $(1 \rho)\pi_h$ , and the patch will therefore transit towards the state  $p_m^U$ .

This allows us to determine the vector of initial states in which the mutant can appears, denoted by :

$$Y = \left( (1-\rho) p_{rr}^{E}, (1-\rho) p_{r}^{U}, 0, (1-\rho) \pi_{h} p_{0}, 0, 0, 0, 0 \right)^{T}$$
(C.24)

Annexe D

# Rapport de stage de Master II de Grégoire Azé

# Effet de la dispersion infection-dépendante sur l'évolution de la virulence parasitaire dans des modèles épidémiologiques en métapopulation

# Grégoire Azé Master 2 BEE de Modélisation en écologie

Année 2022-2023





plus longtemps

Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (CIIL) 1 rue du professeur Calmette,59019 Lille







Encadrants de stage : François Massol et Julien Lombard Référent universitaire : Cédric Wolf

# D.1 Introduction

L'étude de l'évolution de la virulence des parasites est un sujet central de la biologie évolutive et de l'épidémiologie. Cette virulence du parasite est considéré ici comme la mortalité induite par la parasite. Les théories classiques autour de cette évolution avancent que la virulence et le taux de transmission du parasite évolue de manière à optimiser sa reproduction et donc évoluer vers des valeurs de virulence intermédiaires sous l'hypothèse d'un lien entre transmission et virulence (ANDERSON & MAY, 1982;MAY & ANDERSON, 1983). Mais les études plus récentes remettent en question ces théories et émettent plutôt l'hypothèse d'une grande variété de résultats concernant l'évolution de la virulence et comment elle peut être affectée par d'autres facteurs démographiques et épidémiologiques (BOOTS & SASAKI, 1999;KAMO & BOOTS, 2006).

La capacité des hôtes à se déplacer dans l'espace est une source d'hétérogénéité d'un intérêt particulier car les individus d'une population n'évoluent pas dans un espace où les contacts ont lieu à une échelle globale. Un individu infecté ne pourra transmettre son parasite qu'aux autres individus présent au même endroit. Pour essayer de représenter la complexité des contacts, les individus doivent alors évoluer dans des réseaux complexes où le déplacement conditionne les échanges et les rencontres.

La dispersion peut se définir comme le déplacement des individus entre leur lieu de naissance et leur lieu de reproduction (GREENWOOD & HARVEY, 1982; RONCE, 2007). C'est un événement très répandu dans la nature qui a des conséquences plus ou moins importantes sur la génétique des populations car cela permet la mise en relation de patrimoines génétique éloignés et donc une augmentation de la variance génétique locale, ce qui a conduit certaines études à s'intéresser à l'interaction entre dispersion et adaptation hôte-parasite (SASAKI et al., 2002). Les notions de dispersion peuvent aussi évoluer de concert avec l'adaptation locale (incluant l'adaptation à un hôte ou un parasite) dans des directions différentes de leur évolution indépendante (KISDI, 2002;BERDAHL et al., 2015). La dispersion peut donc avoir un effet important dans les interactions hôtes-parasites et le fait de s'y intéresser peut alors nous en apprendre plus sur cette relation.

Dans cette étude, on s'interesse plus spécifiquement au cas où l'infection parasitaire entraîne un changement dans la dispersion de l'hôte, c'est-à-dire une dispersion infection-dépendante.

Du côté des études empiriques, quelques unes mettent en évidence un changement dans la dispersion des hôtes dû à un parasite. Dans certains cas, les hôtes non infectés vont plus disperser que ceux infectés, comme chez la mésange charbonnière, *Parus major* parasitée par *Ceratophyllus gallinae* (HEEB et al., 1999), des protistes unicellulaires, *Paramecium caudatum* parasités par la bactérie *Holospora undulata* (FELLOUS et al., 2011) ou même des araignées, *Erigone atra*  parasitées par des bactéries endosymbiotiques (GOODACRE et al., 2009). Le cas inverse où la dispersion des hôtes infectés est plus grande que celle des hôtes non infectés est aussi observé. Des études ont aussi pu étudier cette situation chez les marmottes à ventre jaune, *Marmota flaviventris*(VAN VUREN, 1996) ou chez les hirondelles à front blanc, *Petrochelidon pyrrhonota* (BROWN & BROWN, 1992) parasitées par des poux et des puces.

Le modèle d'IRITANI & IWASA, 2014 montre qu'une dispersion des hôtes non infectés plus forte s'accompagne d'une virulence et d'une transmission plus fortes pour le parasite. Quand la dispersion des hôtes infectés est plus élevée, les parasites avec des virulences plus faibles sont favorisés.

La dispersion implique le mouvement d'individus entre des localisations distinctes, la dynamique entre hôte et parasite doit alors être spatialisée. L'étude conjointe entre l'évolution de la virulence des parasites et la dispersion des hôtes nécessite alors de faire appel au cadre méthodologique des métapopulations. De nombreuses études sur des modèles élaborés dans un contexte épidémiologique décrivent l'influence d'une structure spatiale sur les populations (LION & BOOTS, 2010;HARAGUCHI & SASAKI, 2000).

Une métapopulation (LEVINS, 1969) est un ensemble de populations existant dans un espace discret où l'ensemble des localités (sites) est régi par des évènements de colonisation et d'extinction.

Le modèle de Levins s'intéresse à la présence et/ou l'absence des espèces dans les sites modélisés. De ce fait, il ne décrit que la dynamique entre les sites et omet l'abondance locale dans les sites occupés. Notre travail étend un modèle de Levins pour la prise en compte des dynamiques démographiques et épidémio-logiques locales, suivant la méthode initialement décrite par JANSEN & VITALIS, 2007.

Au départ de mon stage, la construction et l'analyse mathématique du modèle analytique a été antérieurement réalisée. Pour observer l'évolution de la virulence du parasite, le modèle est couplé à un modèle de dynamique adaptative. Mais ce modèle ne prend pas en compte la dispersion infection-dépendante car il émet l'hypothèse que les hôtes infectés ou non dispersent de la même façon entre les sites de la métapopulation.

Mon travail concerne l'extension du modèle initial en ajoutant la possibilité de dispersions différentes pour les hôtes afin de nous renseigner sur l'influence de cette dispersion différentiée sur l'évolution de la virulence. J'ai alors cherché à étudier quels mécanismes dominaient l'évolution de la virulence des parasites. J'ai notamment essayé de comparer les résultats que j'ai obtenus à des situations extrêmes où le parasite évolue pour optimiser l'exploitation d'un site si il est dans un cadre non-spatial (LION & METZ, 2018) ou pour optimiser sa capacité de colonisation.

L'objectif de cette étude est donc d'adapter un modèle de relation hôtesparasites dans une métapopulation qui permet d'étudier l'évolution de la virulence. L'extension se concentre principalement sur l'introduction de différents régimes de dispersion pour les hôtes selon leur infection ou non par le parasite. Avec ces différentes dispersions, on se propose d'étudier de manière générale les déterminants de la virulence en métapopulation où la dispersion des hôtes est infection-dépendante. Une pluralité de scénarios peuvent alors être définis, correspondant à divers niveaux de dispersion dans les populations d'hôtes locales et différents niveaux d'effet du parasite sur la dispersion des hôtes qui va jouer le rôle de "ralentisseur" ou "d'accélérateur". L'effet de ces changements peut alors être étudié d'un point de vue démographique via la population des hôtes mais aussi d'un point de vue évolutif par l'évolution de la virulence.

Dans un second temps, j'ai étudié le cas où cette dispersion infection-dépendante était elle-même soumise aux forces évolutives, amenant une variation du modèle où la virulence du parasite et la dispersion des hôtes infectés évoluent ensemble.

# D.2 Modèle

Pour cette étude, le modèle mathématique qui va nous servir à étudier la dispersion infection-dépendante et ses effets sur l'évolution de la virulence est un modèle de métapopulation. L'évolution de la virulence est étudié en décrivant la dynamique de colonisation-extinction d'un ensemble de sites discrets, couplés par des évènements de dispersion. La dynamique locale des sites est explicitement modélisée; et régie par un système d'équation différentielles tenant compte des dynamiques démographiques et épidémiologiques.

On fait l'hypothèse que dans notre métapopulation, chaque site est adjacent à tous les autres, c'est donc un modèle en îles. La migration s'effectue entre tous les sites de la métapopulation qui a une structure spatiale simple.

# Modèle de métapopulation

#### Dynamique locale d'une population

Au sein d'un site, le modèle s'intéresse à l'interaction antagoniste entre deux espèces, d'un côté l'hôte et de l'autre, le parasite. Les hôtes ont une croissance logistique, avec un taux de natalité (*b*) et un taux de mortalité naturelle ( $\mu$ ). La croissance logistique implique de la densité dépendance, dont on suppose dans le modèle qu'elle s'exprime sur la natalité des hôtes à un taux *b*<sub>1</sub>, on peut alors définir la capacité de charge d'un site comme *k* = *b*<sub>1</sub>/*b*.

Avec l'arrivée d'un parasite dans un site, on définit deux classes d'hôtes. Soit les hôtes sont des individus susceptibles (S), soit les hôtes sont infectés (I) et peuvent alors transmettre le parasite aux individus susceptibles. La transmission

du parasite par les individus infectés se réalise à un taux  $\beta$  et les individus infectés ont un taux de rémission noté  $\gamma$  qui leur permet de redevenir susceptibles. Toute forme d'immunité est ici négligée, les individus circulent entre les états *S* et *I* grâce à l'infection et à la rémission. On suppose dans le modèle que les individus infectés ne peuvent pas se reproduire. Par conséquent, l'effet de la densitédépendance n'infecte pas directement leur population mais ils sont comptés dans l'effet de densité-dépendance affectant le taux de natalité des individus susceptibles.

La virulence du parasite, notée  $\alpha$ , se définit comme un facteur de mortalité supplémentaire pour les hôtes infectés. Plus la valeur de virulence du parasite sera grande et plus l'hôte infecté mourra rapidement.

La dynamique de population d'un site obéit au système d'équations différentielles suivant :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S\\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I \end{cases}$$
(D.1)

$$\frac{dS}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S$$
(D.2)

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I$$
(D.3)

Il est supposé une relation positive entre virulence et transmission du parasite, c'est-à-dire que plus la virulence d'un parasite est forte et plus sa transmission sera haute. Cette relation est censée rendre compte de l'exploitation de l'hôte par le parasite : un parasite "prudent" n'affecte quasiment pas son hôte, mais produit peu de propagules et, de ce fait, se transmet peu. À l'inverse, un parasite virulent affecte fortement son hôte en utilisant une grande partie de ses ressources internes pour produire des propagules et ainsi mieux se transmettre. De forme  $\beta(\alpha) = \beta_0 \alpha / (1 + \alpha)$ , c'est une fonction croissante et saturante qui définit un tradeoff entre virulence et période infectieuse, de sorte que le gain d'infectivité obtenu par une augmentation de virulence décroît quand la virulence augmente. Plus le parasite exploitera son hôte en étant virulent et moins il aura de temps pour se transmettre (ANDERSON & MAY, 1982;ALIZON, 2008).

Le dernier élément de la dynamique locale d'un site est l'émigration des individus. Ainsi au niveau d'un site, une portion des individus va émigrer à un taux  $m_s$ quand l'individu est susceptible et un taux  $m_I$  quand l'individu est infecté. On fait ici l'hypothèse que les événements d'immigration sont si rares qu'ils ne sont pas comptabilisés au niveau local.

#### Equilibres de la dynamique locale du modèle

Le système 1 peut atteindre un certain équilibre si on le laisse évoluer au fil du temps. Un équilibre local est défini par l'ensemble des couples {*S*, *I*} tels que  $\frac{dS}{dt} = \frac{dI}{dt} = 0$  (Système 1). Les entrées de populations (naissances) vont compenser les sorties (morts et émigrations). Trois équilibres sont possibles : le premier équilibre où le site ne contient aucun individu, {*S* = 0, *I* = 0}. Le second équilibre est un cas où on a une absence du parasite et où seuls des individus susceptibles sont présents dans le site  $\left\{S = S^* = k - k\frac{\mu+m_S}{b}, I = 0\right\}$ . Le troisième et dernier équilibre arrive quand la fraction des individus infectés et celle des individus susceptibles sont constantes. Cet équilibre est nommé "équilibre endémique",  $\left\{S = \frac{(1+\alpha)(m_I+\alpha+\gamma+\mu)}{\alpha\beta_0}, I = -\frac{(1+\alpha)(m_I+\alpha+\gamma+\mu)(m_Ir(1+\alpha)+k\alpha\beta_0(m_S+\mu)+r(\gamma+\mu+\alpha(1+\alpha-k\beta_0+\gamma+\mu)))}{\alpha\beta_0(m_I(r+r\alpha+k\alpha\beta_0)+k\alpha\beta_0(\alpha+\mu)+r(1+\alpha)(\alpha+\gamma+mu))}\right\}$  avec  $r = b - \mu$ .

#### Modèle de métapopulation en îles

Pour passer d'un modèle de population locale au modèle de métapopulation, on introduit la dynamique de colonisation via l'immigration des hôtes, ainsi que les extinction de sites.

Pour intégrer la dynamique de l'immigration dans le modèle, on réalise la somme de tous les individus qui émigrent d'un site à des taux de dispersion différents,  $m_S$  pour les individus susceptibles et  $m_I$  pour les individus infectés. Ces migrants sont affectés par un coût de la dispersion  $\rho$  (BONTE et al., 2012), cette probabilité de perte d'individus durant la migration est justifié car migrer est une prise de risque pour les individus. La métapopulation a alors N sites et chaque site envoie ses disperseurs vers ses N - 1 voisins. La quantité d'immigrants reçu par un site *i* depuis un autre site *j* est donc la quantité d'émigrants produit par *j*, rapporté à N-1, le nombre de voisins de *j*. En faisant la somme sur les *j* voisins de *i*, on obtient alors la quantité d'immigrants reçu par *i*. Le système 1 est alors repris et on y ajoute l'immigration d'individus. On a ainsi la dynamique locale d'un site *i* au sein d'une métapopulation :

$$\begin{cases} \frac{dS_i}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S + \sum_{j=1}^{N-1} m_S(1 - \rho)S_j/(N - 1) \\ \frac{dI_i}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I + \sum_{j=1}^{N-1} m_I(1 - \rho)I_j/(N - 1) \end{cases}$$
(D.4)

$$\frac{dS_i}{dt} = [b(1 - (S + I)/k) - \mu]S - \beta SI + \gamma I - m_S S + \sum_{j=1}^{N-1} m_S (1 - \rho)S_j / (N - 1)$$
(D.5)

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta SI - \gamma I - \alpha I - \mu I - m_I I + \sum_{j=1}^{N-1} m_I (1-\rho) I_j / (N-1)$$
(D.6)

Le concept de métapopulation au sens de Levins (1969) décrit la dynamique de colonisation-extinction des sites. Ainsi la colonisation des sites est realisée au travers des évènements de migrations, et on introduit un taux de perturbation  $\epsilon$  se traduisant par l'extinction locale d'un site. Les équilibres locaux définis précédemment ne peuvent alors plus être atteints à cause d' $\epsilon$ . Les équilibres établis en-dehors de la métapopulation sont ici considérés comme des états quasistationnaires. Le taux d'extinction  $\epsilon$  représente des événements extérieurs et non liés au parasite qui peuvent affecter la population d'un site. Le site vide créé par l'extinction va pouvoir être re-colonisé par de nouveaux individus, mais cela empêche cette même population d'atteindre un équilibre stable et immuable. Le seul cas où un équilibre stable peut être atteint est l'équilibre où l'entiereté de la population est absente. Cela peut survenir dans la métapopulation si tous les sites subissent une extinction dans un laps de temps qui ne permet pas la re-colonisation d'un site vide.

#### Simulation numérique du modèle

La simulation du système 2 a été réalisée en python. Pour faciliter la simulation du modèle, on simule la dynamique de la métapopulation en utilisant la méthode du Tau-leap. Le Tau-leap est une méthode qui sert a la simulation stochastique de système définis en temps continu et est fondée sur l'algorithme de Gillespie (GILLESPIE, 2001).

La méthode de Gillespie permet de simuler un ensemble de processus de Poisson en allant directement d'un événement au suivant sans "attendre". Les probabilités des événements sont tirées selon le rapport de leurs propensions tandis que les temps d'attentes sont tirés selon une loi exponentielle. Dans la méthode du tau-leap, on accélère cette méthode en tirant un nombre d'événements selon une loi de Poisson correspondant à un intervalle de temps arbitraire  $\tau$  mais suffisamment petit pour éviter que des situations aberrantes ne soient générées, comme faire mourir plus d'individus qu'existant. Pour adapter cette méthode aux métapopulations, quand on a un événement observé sur un intervalle { $t, t + \tau$ }, on tire selon la fraction des propensions locales, le site où l'évènement est observé. Dans le cas de notre modèle, cette méthode permet de simuler plus rapidement la dynamique de métapopulation et ainsi pouvoir observer sur de plus longs temps, l'évolution des traits dans le modèle.

# Mutation et évolution du trait de virulence

Avec ce modèle, nous nous intéressons à l'évolution du trait de virulence  $\alpha$  chez des parasites confrontés à une population d'hôtes caractérisée par un taux de dispersion différent selon qu'ils sont susceptibles ( $m_S$ ) ou infectés ( $m_I$ ). L'évolution du trait  $\alpha$  sera simulée de la manière la plus proche des hypothèses de la

dynamique adaptative (METZ et al., 1995), c'est-à-dire avec des mutations rares et de faible effet. La population au départ de la simulation est monomorphe, tous les individus infectés ont un parasite avec la même valeur de virulence ( $\alpha_0$ ). Les événements de mutation peuvent survenir seulement quand un événement d'infection a lieu car on fait l'abstraction que l'événement d'infection par le parasite est aussi un événement de reproduction du parasite.

Pour décider de la mutation ou non du trait de virulence, la probabilité de mutation est fixée à 0,5%. Un individu infecté est choisi avec un tirage aléatoire pondéré par les valeurs reproductives locales des parasites présents ( $\beta(\alpha)$ ) pour un événement de reproduction du parasite. La mutation survient pendant cette reproduction.Une valeur de virulence mutée est tirée au hasard en utilisant une distribution normale dont la moyenne est la valeur du parent et la variance de 0.01. En raison de la relation entre transmission et virulence, une valeur de  $\beta$ correspondante est calculée.

# Coévolution des traits de virulence et de dispersion des hôtes infectés

L'évolution de la virulence a été étudiée en fonction de taux de dispersion fixés mais il peut être intéressant de regarder comment la virulence va évoluer si on permet au parasite de modifier son influence sur la dispersion des hôtes. Pour cela, nous avons modélisé l'évolution du trait de dispersion des hôtes infectés pour qu'il évolue en même temps que la virulence.

La dispersion des individus infectés est maintenant définie par  $m_I = \lambda m_S$  où  $m_S$  est la dispersion "naturelle" des hôtes susceptibles et  $\lambda$ , l'influence du parasite sur la dispersion des hôtes.  $\lambda$  est alors défini comme un trait parasitaire soumis aux même règles d'évolution que alpha, nous permettant d'étudier l'évolution conjointe des traits. Cette influence du parasite va évoluer dans une gamme de valeurs,  $\lambda \in ]0;+\infty[$ , la valeur étant forcément positive si on veut que les taux de dispersion restent supérieur à 0.

Dans le cas de la coévolution, on émet l'hypothèse que lors d'un événement de mutation, un seul trait parmi les deux peut muter. Au moment de savoir si la mutation a lieu ou non (avec cette fois-ci une probabilité de muter de 1%, en additionnant les probabilités de mutation des deux traits), un des deux traits est choisi aléatoirement pour être muté. La différence est que la mutation de la dispersion n'influence pas la valeur de  $\beta(\alpha)$ , car l'influence parasitaire n'est pas liée directement au taux de transmission dans le modèle.

Paramètres	Valeurs	Unités	Descriptions
b	2	$t^{-1}$	Taux de naissance par individu
μ	0.5	$t^{-1}$	Taux de mortalité par individu
k	500	ind	Capacité du milieu d'un site de la métapopulation
$eta_0$	1	$t^{-1}$	Taux de transmission du parasite de base
α	]0,0.5[	$t^{-1}$	Taux de virulence du parasite
$\gamma$	2.5	$t^{-1}$	Taux de rémission
ρ	0.9	Ø	Coût de la dispersion pour les individus migrants
$\epsilon$	0.1	$t^{-1}$	Taux d'extinction des sites de la métapopulation
$m_S$	]0,1.5[	$t^{-1}$	Taux de dispersion des individus susceptibles
$m_I$	]0,6[	$t^{-1}$	Taux de dispersion des individus infectés (non évolutif)
λ	]0,5[	$t^{-1}$	Influence parasitaire sur la dispersion $m_I$

# TABLE D.1 – Tableau des paramètres liés au modèle de métapopulation

# Sorties et analyse des modèles simulés

Le script a été écrit de telle sorte que pour le modèle avec seulement l'évolution de la virulence, on récupère pour chaque pas de temps :

- La densité d'hôtes susceptibles et d'hôtes infectés à chaque pas de temps et pour chaque site de la métapopulation.
- La distribution des individus infectés selon la valeur de virulence de leur parasite (α). Les comptages d'hôtes infectés par des parasites différents sont effectués en discrétisant les valeurs de traits, avec une tolérance de 10<sup>-2</sup> (par exemple, les parasites avec une virulence comprise entre 0.015 et 0.024 font partie du même groupe). Cette façon de compter résulte en 50 catégories effectives, comprenant les valeurs de virulence appartenant à l'intervalle [0.01, 0.5] car c'est l'intervalle de valeurs dans lequel la valeur de virulence du parasite va évoluer.
- La valeur de trait moyenne de la virulence est aussi notée pour chaque site de la métapopulation.

Pour ce qui est de la coévolution entre virulence des parasites et dispersion infection-dépendante des hôtes, on récupère à chaque pas de temps :

- Deux distributions des individus infectés en fonction de chacun des paramètres qui évoluent. Pour la dispersion infection-dépendante  $\lambda$ , les individus vont pouvoir varier entre des valeurs arrondies à  $10^{-1}$  comprises entre [0.1, 5.0], un intervalle choisi en fonction des limites de viabilité de la population parasite.
- La valeur de trait moyenne de chacun des deux traits car on récupère les données pour  $\alpha$  et pour  $\lambda$  indépendamment l'un de l'autre
Mais comme on veut observer la relation entre virulence et dispersion, on récupère aussi à certains pas de temps, l'ensemble des couples de traits ( $\alpha$ ,  $\lambda$ ) des individus infectés. On reprend ici les mêmes intervalles de valeur définis précedemment pour les deux paramètres. Le nombre de possibilités étant très élevées, on décide de sauvegarder ces sorties à des pas de temps bien précis (Pour un  $t_{max} = 1500$ , on sauvegarde tous les 100 pas de temps).

### Evolution de la virulence en fonction de la dispersion des individus susceptibles et infectés

Les sorties du modèle vont nous permettre d'observer comment se comporte l'évolution de la virulence selon les valeurs de dispersion des susceptibles et des infectés. On s'intéresse alors a la distribution des valeurs de trait des individus. Pour figurer l'évolution de la virulence à l'échelle de la métapopulation, on calcule à chaque pas de temps de nos sorties et pour chaque valeur possible de virulence  $I_{\alpha}$ , le nombre d'hôtes infectés par des parasites de virulence  $\alpha$ .

Cela permet alors de calculer  $\bar{\alpha} = \frac{\sum_{\alpha} I_{\alpha}}{I}$ , la moyenne de la virulence pondérée par le nombre d'individus infectés. On obtient donc la moyenne du trait de virulence pour chaque pas de temps et pour toute la métapopulation.

Cette évolution du trait est calculée pour chaque simulation réalisée avec des valeurs de dispersion des susceptibles et des infectés différentes.

Un plan de simulation est alors mis en place, dans l'objectif de visualiser l'évolution de la virulence pour chaque valeur de dispersion possible. Les valeurs de dispersion  $m_S$  et  $m_I$  sont prises dans des gamme de valeurs différentes allant de ]0, 1.5[ pour la dispersion des susceptibles et de ]0, 6[ pour la dispersion des individus infectés, ce qui permet avec la simulation du modèle d'obtenir une valeur de virulence  $\alpha$ .

Chaque couple de valeurs est simulé jusqu'à un temps qui permet d'obtenir à la fois une proportion de susceptibles et d'infectés stables dans la métapopulation et une convergence du trait de virulence. Afin d'obtenir, une valeur de virulence moyenne et fiable que l'on peut analyser, chaque couple de valeurs de dispersion est simulé avec 12 réplicats. Les valeurs de virulence sont ensuite représentées sous forme de carte thermique pour représenter l'influence de la différence entre les deux taux de dispersion sur la virulence stationnaire du parasite.

On représente en premier les valeurs de virulence stationnaire en fonction des dispersions des susceptibles et des infectés. Puis on compare les virulences en fonction de la différence entre les taux de dispersion,  $m_S - m_I$  et de la moyenne entre les deux taux,  $\frac{m_S+m_I}{2}$ . Cela permet d'analyser la différence plus ou moins forte entre les deux dispersions dans des cas où la dispersion générale des individus est plus ou moins forte.

Pour compléter l'analyse sur l'évolution de la virulence, on calcule avec les résultats des simulations, différentes quantités qui permettent une meilleure interprétation des sorties.

Le nombre de reproduction de base  $R_0$  (DIEKMANN et al., 1990) est calculé pour chaque couple de valeurs de dispersion afin d'étudier dans quel cas le parasite sera le plus efficace si il arrive dans un site rempli d'individus susceptibles. La quantité  $R_0$  est une mesure importante dans le cadre de l'épidémiologie, car elle permet de rendre compte du potentiel de transmission d'un parasite. Le  $R_0$ d'un parasite est le nombre moyen d'infections secondaires engendrées par un individu infecté unique dans une population entièrement susceptible. De telles conditions sont peu vraisemblablement atteintes dans le modèle à cause des extinctions de sites et des invasions par le parasite qui se produisent en continu. De fait, le parasite n'envahit pas toujours un site avec une population de susceptible à son équilibre démographique. Par conséquent, l'invasion du parasite est possible dans tous les sites sans parasite pour lesquelles la densité d'hôtes susceptibles est telle que le nombre de reproduction initial du parasite soit supérieur à 1. Le  $R_0$  est obtenu via le modèle analytique et elle permet de donner des informations sur l'écologie du parasite.

Pour déterminer la manière de calculer le  $R_0$  dans le modèle (Equation 5), on utilise la méthode de la matrice nouvelle génération (DIEKMANN et al., 1990, HURFORD et al., 2010). Cela nous donne :

$$R_0 = \frac{\beta(\alpha)S^*}{m_I + \alpha + \gamma + \mu} \tag{D.7}$$

La prévalence du parasite, i.e. le rapport entre l'ensemble des cas présents d'hôtes infectés et l'ensemble de la population d'hôtes exposé est étudiée. Pour chaque site, cela donne  $Prevalence = (\sum_{i} \frac{I_i}{N_i}) / Nb_{site}$ .

Pour la capacité de colonisation des individus susceptibles et infectés par site, on peut la calculer avec les valeurs de paramètres et certains résultats de simulation.

Ici on s'intéresse au nombre moyen de colonisateurs susceptibles ou infectés qui vont coloniser un site durant la durée de vie du site. La colonisation par les hôtes infectés correspondant à certaines valeurs de dispersions peut se calculer avec le taux de dispersion des individus infectés ( $m_I$ ) et le coût de la dispersion ( $\rho$ ) qui vont caractériser la quantité d'individus qui réussissent leur migration. Avec la population d'hôtes infectés  $\hat{I}$  par site en moyenne dans la métapopulation et le (1 - 1/R0), la probabilité d'établissement du parasite quand il arrive dans un site à l'équilibre sans maladie (BRITTON & NEAL, 2010). Puis pour avoir le nombre de colonisateurs pour la durée de vie d'un site, on utilise  $\frac{1}{\epsilon}$ , l'espérance de vie d'une population dans un site. Ce qui donne pour la colonisation par les individus infectés :

$$Colonisation_{I} = m_{I}(1-\rho)\hat{I}(1-\frac{1}{R_{0}})\frac{1}{\epsilon}$$
(D.8)

Pour ce qui est de la colonisation par les hôtes susceptibles, on a ici la dispersion des individus susceptibles ( $m_S$ ) et le coût de la dispersion pour caractériser les individus qui arrivent à migrer. Mais aussi les individus infectés qui migrent et qui vont redevenir susceptibles suite à la rémission  $\gamma$ .  $u(m_S)$  est ici une probabilité d'établissement des hôtes susceptibles à leur arrivée dans un site qui se calcule grâce aux paramètres de leur dynamique de population (b et  $\mu$ ) (JANSEN & VITALIS, 2007; GOEL & RICHTER-DYN, 2016; HACCOU et al., 2005). On ajoute ensuite  $\frac{1}{\epsilon}$  pour la durée de vie du site. Ce qui donne pour la colonisation par les individus susceptibles :

$$Colonisation_{S} = [m_{S}(1-\rho)\hat{S} + m_{I}(1-\rho)\hat{I}\frac{\gamma}{\gamma+\mu+m_{I}+\alpha}]u(m_{S})\frac{1}{\epsilon}$$
$$avec \quad u(m_{S}) = (1-\frac{\mu+m_{S}}{b}) \quad (D.9)$$

# Evolution conjointe des traits de virulence $\alpha$ et de l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés $\lambda$

Pour suivre l'évolution des traits de virulence ( $\alpha$ ) et l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés ( $\lambda$ ), les sorties du modèle vont nous permettre d'observer comment elles se comportent selon les valeurs de dispersion des hôtes susceptibles.

On s'intéresse d'abord à chaque évolution l'une après l'autre. Comme pour l'évolution de la virulence quand elle évolue toute seule, on va calculer  $\bar{\alpha}$ , la virulence moyenne dans la métapopulation. La même opération est réalisée pour l'évolution de  $\lambda$  où on prend tous les  $I_{\lambda}$ , le nombre d'hôtes infectés par des parasites qui ont une influence parasitaire  $\lambda$  à chaque pas de temps pour calculer  $\bar{\lambda} = \frac{\sum_{\lambda} I_{\lambda}}{I}$ , la valeur moyenne de l'influence parasitaire sur la dispersion des hôtes.

Pour représenter ensuite la coévolution entre les deux traits, on cherche à mesurer la corrélation entre les deux valeurs de traits.

## D.3 Résultats

#### Effet de la structure spatiale sur l'évolution de la virulence

Une des principales hypothèses du modèle est que nos hôtes et parasites évoluent dans une métapopulation. L'introduction de la structure spatiale est intéressante car on veut que le modèle se rapproche le plus d'un cas réel et observable dans la nature. L'impact de la métapopulation sur le modèle peut être étudié en comparant les valeurs de virulence obtenues à celles attendues dans un modèle non spatialisé. Pour cela on compare des valeurs de virulence qui ont évolués et convergés jusqu'à un certain point stable à des valeurs de virulence prédites dans un modèle non spatialisé. Les modèles épidémiologiques en population non structurée prédisent que l'évolution de la virulence tend vers une



FIGURE D.1 – Comparaison entre les valeurs d' $\alpha$  qui maximise le  $R_0$  et les valeurs d' $\alpha$  obtenues via simulation (avec  $m_S$  fixé à 0.5 et  $m_I$  qui varie de 0.1 à 5), avec  $\beta_0 = 1$ , b = 2,  $\mu = 0.5$ , k = 500,  $\gamma = 2.5$ ,  $\rho = 0.9$ ,  $\epsilon = 0.1$ ,  $\alpha_0 = 0.2$ ,  $t_{max} = 1500$ .

valeur correspondant à la maximisation du  $R_0$  du parasite (LION & METZ, 2018). Quand on compare ces deux valeurs, on peut voir que la virulence du parasite dans un modèle spatialisé va évoluer vers des valeurs plus basses qu'un modèle non-spatialisé (Figure 1). Le fait d'intégrer une structure spatiale dans la relation hôtes-parasites présente dans le modèle a pour effet de provoquer une évolution de la virulence du parasite et de sa transmission vers des valeurs plus faibles(BOOTS & SASAKI, 1999;O'KEEFE & ANTONOVICS, 2002).

Isoler des sites les uns par rapport aux autres et permettre aux individus de migrer entre les sites amène potentiellement les individus infectés à rencontrer moins d'individus susceptibles que dans les cas sans structure spatiale où le parasite exploite constamment l'entiereté des ressources disponibles. L'évolution du parasite est alors conditionné par sa capacité à atteindre d'autres sites, sa colonisation. Il fait alors face à une densité locale des ressources plus faible, favorisant une exploitation plus prudente du site par le parasite avec une baisse de la virulence et la transmission. Mais aussi l'obligation de réussir à coloniser un autre site avant une extinction. La densité des hôtes infectés va alors interférer dans l'évolution de la virulence, ce qui n'est pas le cas d'une structure non spatialisée.



FIGURE D.2 – Valeurs de la virulence stationnaire du parasite ( $\alpha$ ) avec  $m_S$  fixé à 0.5 et en fonction de  $m_I$ , avec  $\beta_0 = 1$ , b = 2,  $\mu = 0.5$ , k = 500,  $\gamma = 2.5$ ,  $\rho = 0.9$ ,  $\epsilon = 0.1$ ,  $\alpha_0 = 0.2$ ,  $t_{max} = 1500$ .

## Evolution de la virulence $\alpha$ en fonction de la dispersion des hôtes infectés $m_I$

Pour étudier l'évolution de la virulence du parasite, on s'intéresse en premier à son évolution quand la dispersion des infectés varie. En fixant la dispersion des susceptibles à une valeur précise, on peut regarder l'effet qu'entraîne la modification de la dispersion des infectés ( $m_I$ ) sur la virulence (Figure 2). En modifiant cette dispersion, le trait de virulence va évoluer vers un point singulier évolutif et stable, une valeur stationnaire. Plus  $m_I$  augmente et plus la virulence du parasite évoluera vers des valeurs plus grandes. Un plus grand taux de dispersion des infectés entraîne une évolution de parasites de plus en plus virulents.

En effet, les parasites vont avoir plus d'occasions de se déplacer entre les populations de la métapopulation et donc avoir plus de chances de trouver des sites avec beaucoup de ressources disponibles, i.e. des individus susceptibles. Pour exploiter au mieux les ressources, le parasite va alors évoluer pour bénéficier d'un meilleur taux de transmission et ce faisant, d'une plus grande virulence à cause du compromis entre virulence et transmission (ALIZON, 2008).

Mais malgré cette augmentation, l'évolution vers des valeurs plus grandes de virulence semble ralentir quand on simule avec des hautes valeurs de  $m_I$  et un début de plateau peut commencer à se dessiner. Dans le modèle, on aurait alors un effet saturant qui empêche la virulence d'être sélectionnée vers de plus hautes valeurs. Un individu infecté qui disperse énormément va certes avoir plus de chances d'arriver dans des sites avec des ressources disponibles. Mais si il

est trop rapide, il peut arriver dans des sites où suite à une extinction, une population d'individus susceptibles a commencé à se reconstruire mais n'a pas eu le temps d'atteindre une population conséquente avant qu'un individu infecté arrive dans le site. L'infecté arrive trop vite, le site a moins de ressources à exploiter, donc le parasite ne peut pas se transmettre trop vite et donc n'évolue pas vers plus de virulence.

### Evolution de la virulence ( $\alpha$ ) en fonction de $m_S$ et $m_I$



Convergence des valeurs de virulence du parasite ( $\alpha$ )

Taux de dispersion des individus susceptibles

FIGURE D.3 – Valeurs de virulence stationnaires du parasite ( $\alpha$ ) pour plusieurs valeurs de  $m_S$  et  $m_I$ , fixées et simulées avec le modèle de métapopulation, avec  $\beta_0 = 1$ , b = 2,  $\mu = 0.5$ , k = 500,  $\gamma = 2.5$ ,  $\rho = 0.9$ ,  $\epsilon = 0.1$ ,  $\alpha_0 = 0.2$ ,  $t_{max} = 1500$ .

La dispersion des individus infectés n'est pas le seul paramètre qui nous intéresse pour faire évoluer la virulence, on s'intéresse alors aux valeurs stationnaires vers lesquelles la virulence va évoluer quand les deux taux de dispersion  $m_S$  et  $m_I$  ont des valeurs différentes. Les premiers résultats sont présentés dans la Figure 3, où les deux taux prennent des valeurs dans ]0,1]. On retrouve avec ce résultat, les valeurs de virulence de plus en plus grandes quand la dispersion  $m_I$ augmente comme dans la Figure 2. Le taux de dispersion  $m_S$  semble aussi provoquer une sélection de valeurs de virulence vers des valeurs plus élevées quand la dispersion augmente mais avec un impact moindre que la dispersion des infectés. Ce résultat est incomplet car il ne nous permet pas d'observer l'entiereté des gammes de valeurs possibles pour la dispersion des susceptibles et des infectés. Il ne permet pas non plus de regarder l'effet de la différence entre les deux taux de dispersion sur la virulence du parasite.

Les gammes de valeurs pour les deux dispersions sont alors élargies et on observe vers quelles valeurs stationnaires évolue la virulence du parasite selon  $m_S - m_I$  et  $\frac{m_S + m_I}{2}$ . L'entiereté des simulations réalisées sont visibles sur la figure 4.



#### (mS + mI)/2

FIGURE D.4 – Valeurs de virulence stationnaires du parasite ( $\alpha$ ) pour plusieurs valeurs de  $m_S$  et  $m_I$ , fixées et simulées avec le modèle de métapopulation, représentés selon  $m_S - m_I$  et  $\frac{m_S+m_I}{2}$ . (a) Simulations où  $m_S - m_I > 2(\frac{m_S+m_I}{2})$ , donc  $m_S$  et/ou  $m_I \leq 0$ , (b) Simulations où  $m_S \geq b - \mu$ , (c) Simulations sans résultat pour la virulence stationnaire du parasite car I = 0 dans la métapopulation avant  $t_{max} = 1500$ , avec  $\beta_0 = 1, b = 2, \mu = 0.5, k = 500, \gamma = 2.5, \rho = 0.9, \epsilon = 0.1, \alpha_0 = 0.2,$  $t_{max} = 1500$ . Ligne rouge correspondant aux résultats de virulence stationnaire présentés dans la figure 2

Ces résultats permettent d'observer tout d'abord le domaine de viabilité du parasite présent dans la métapopulation pour ce qui est des valeurs de dispersions possibles que l'on peut fixés. En effet, les espaces sans valeur de virulence affichées représentent les différentes contraintes qui sont exercées sur les deux taux de dispersion. Tout d'abord, le parasite peut disperser seulement si les valeurs de dispersion prennent des valeurs tel que  $m_S - m_I > 2(\frac{m_S + m_I}{2})$  (Partie *a*), car dans le cas contraire, au moins un deux taux devient négatif. Les deux taux de dispersion doivent être positifs pour pouvoir simuler le modèle, mais aussi d'un point de vue écologique où on ne peut pas avoir des individus qui dispersent à des taux négatifs.

Pour la partie *b*, la contrainte sur les valeurs de dispersion vient du fait que la métapopulation d'hôtes doit persister dans le temps, ce qui implique que la dispersion des hôtes susceptibles doit être inférieure au taux de croissance de la population,  $m_S = b - \mu$ .

Puis dans c, si on n'a pas de résultats pour l'évolution de la virulence du parasite, c'est car les valeurs de dispersion choisies amènent à l'extinction du parasite dans la simulation avant le  $t_{max}$  qu'elle est censée atteindre.

L'extinction des parasites peut indiquer que la dynamique évolutive n'est pas assez rapide pour tendre vers un domaine où la population est viable quand les taux de dispersion sont fixés à certaines valeurs.

Avec les valeurs de dispersion fixées qui permettent l'évolution de la virulence, on observe que plus la moyenne entre la dispersion des susceptibles et des infectés est haute, plus la virulence du parasite est forte.

Quand la dispersion  $m_I$  est de plus en plus supérieur à la dispersion  $m_S$ , la virulence du parasite va évoluer vers des valeurs plus grandes. Une dispersion des infectés forte par rapport à une dispersion des suceptibles faible est bénéfique pour le parasite, car d'un côté, il va migrer très rapidement entre les sites, et de l'autre, les hôtes susceptibles vont permettre de conserver une population importante d'individus dans les sites car ils migrent peu. Le parasite a alors accès plus facilement à des ressources plus grandes.

Le cas extrême des plus grandes valeurs de virulence est aussi intéressant dans le fait que l'on peut atteindre ces valeurs seulement si la dispersion des susceptibles est très faible. Malgré l'augmentation de la moyenne entre les deux taux, le domaine de viabilité du parasite diminue. Si le parasite apporte une dispersion très forte des individus infectés, il ne pourra évoluer que dans une population d'hôtes susceptibles qui dispersent peu. En effet, avec une très grande dispersion, les individus infectés subissent de plein fouet son coût. Pour perdurer, les infectés survivants doivent arriver dans des sites remplis de susceptibles, or si ces individus ont aussi une migration forte, ils vont subir à leur tour le coût de la dispersion et entraîner une baisse des ressources exploitables pour le parasite. Le manque de ressources pour le parasite associé à sa trop grande virulence fait que le parasite peut moins se développer et cela entraîne sa disparition.

#### Valeur du R<sub>0</sub>

Les valeurs de virulence ne renseignent pas forcément sur les cas où le parasite est le plus compétitif et où il peut le mieux exploiter les ressources disponibles dans un site. Pour visualiser cela, on s'intéresse au  $R_0$  du parasite. Les résultats des simulations nous indiquent que les valeurs les plus fortes de  $R_0$ sont obtenues pour des valeurs de dispersions  $m_I$  intermédiaires (Figure 5). Les parasites avec les plus grand  $R_0$  se trouvent dans le cas où la dispersion des hôtes susceptibles est la plus faible possible. Le  $R_0$  diminue quand  $m_S$  augmente,



FIGURE D.5 – Nombre de reproduction de base ( $R_0$ ) pour le phénotype dominant de parasite dans la métapopulation selon les taux de dispersion  $m_S$  et  $m_I$ , avec  $\beta_0 = 1$ , b = 2,  $\mu = 0.5$ , k = 500,  $\gamma = 2.5$ ,  $\rho = 0.9$ ,  $\epsilon = 0.1$ ,  $\alpha_0 = 0.2$ ,  $t_{max} = 1500$ .

une diminution qui s'explique de façon mécanique car la quantité d'individus susceptibles par site va diminuer quand la dispersion des susceptibles augmente à cause du coût de la dispersion. Pour ce qui est de  $m_I$ , on observe une forme de cloche, avec des valeurs de  $R_0$  plus faible à des taux de dispersion très faible ou très élevés.

Les  $R_0$  faibles quand la dispersion  $m_I$  est faible peuvent s'expliquer par les individus infectés qui ont très peu d'occasions de migrer. Les parasites vont avoir plus tendance à exploiter le site de manière à maintenir une densité d'individus infectés suffisante pour compenser la dispersion faible en évoluant vers des valeurs plus faibles de transmission et de virulence pour éviter d'exploiter tous les individus avant d'avoir eu l'occasion de migrer.

Pour la dispersion  $m_I$  qui est très élevée, on retrouve le cas où les individus infectés arrivent trop rapidement dans des sites où la population des susceptibles n'a pas eu le temps de se développer. Cela fait moins de ressources exploitables pour le parasite qui doit alors être moins virulent pour ne pas exploiter le site trop vite.

Le meilleur scénario pour le parasite est alors un cas où les infectés dispersent à un taux qui évite de trop exploiter les ressources d'un site avant d'avoir eu l'occasion de pouvoir migrer.



FIGURE D.6 – (a) Prévalence moyenne locale (au niveau d'un site) du parasite, en fonction des taux de dispersion  $m_S$  et  $m_I$  et (b) Quantité de sites de la métapopulation contenant des individus infectés, en fonction des taux de dispersion  $m_S$  et  $m_I$ , avec  $\beta_0 = 1$ , b = 2,  $\mu = 0.5$ , k = 500,  $\gamma = 2.5$ ,  $\rho = 0.9$ ,  $\epsilon = 0.1$ ,  $\alpha_0 = 0.2$ ,  $t_{max} = 1500$ .

#### Prévalence locale du parasite

La prévalence locale du parasite nous indique que plus la dispersion  $m_I$  augmente, plus la prévalence est en baisse (Figure 6a). On a alors une baisse de la proportion d'individus infectés dans chaque site. Toutefois, cette baisse de prévalence atteint un seuil, il reste toujours environ 20% en moyenne d'individus infectés dans les sites malgré les grands taux de dispersion. Les prévalences les plus faibles peuvent aussi se trouver dans des cas où la dispersion  $m_S$  est élevée et que  $m_S > m_I$ . Les individus infectés par le parasite seront très présents dans les sites seulement dans les cas où  $m_S$  comme  $m_I$  seront très faibles. Une métapopulation où les individus, susceptibles comme infectés, se déplacent très peu entraîne une grande présence du parasite dans chacune des sous-populations. Un résultat que l'on retrouve dans la figure 6b où tous les sites comportent des individus infectés quand leur dispersion est faible. Mais avec une dispersion forte, les individus infectés subissent le coût de la dispersion, expliquant la baisse de population d'infectés. Du fait de leur faible nombre et malgré leur grande dispersion, les infectés ne peuvent alors pas couvrir l'entiereté des sites car la dispersion a un coût trop sévère.

## Colonisation des sites de la métapopulation par les hôtes susceptibles et infectés

Avec l'évolution de la virulence et des taux de dispersion différents, les individus infectés ou non voient leur capacité de coloniser un nouveau site modifiée.



FIGURE D.7 – Nombre de colonisateurs moyens produit par un site et dans la durée de vie d'un site, par les hôtes susceptibles en fonction de  $m_S$  (a) et par les hôtes infectés en fonction de  $m_I$  (b), avec  $\beta_0 = 1, b = 2, \mu = 0.5, k = 500, \gamma = 2.5, \rho = 0.9, \epsilon = 0.1, \alpha_0 = 0.2, t_{max} = 1500.$ 

Pour les hôtes susceptibles (Figure 7a), la dispersion des individus infectés va avoir peu d'incidence, en-dehors du fait que quand la dispersion  $m_I$  est très faible, les individus susceptibles vont avoir une meilleure capacité à coloniser. Mais dans la grande majorité de la gamme de valeurs de  $m_I$ , la capacité de colonisation des susceptibles ne variera qu'en fonction de la dispersion  $m_S$ . On retrouve ici un effet boucle d'or (HENNIGE et al., 2021) où les individus susceptibles vont moins coloniser si ils ont un  $m_S$  faible ou un  $m_S$  très fort et au contraire, coloniser plus pour des valeurs de dispersion intermédiaire.

Dans le cas des valeurs faibles, les individus ont moins l'occasion de disperser ce qui explique la plus faible colonisation. Pour une dispersion  $m_S$  forte, les susceptibles subissent le coût de la dispersion et la population de susceptibles diminue, entraînant la baisse de la colonisation. La situation la plus optimale pour les susceptibles est alors de disperser de façon à pouvoir développer de nouvelles populations dans d'autres sites de manière régulière mais en évitant de migrer trop souvent pour ne pas trop subir le coût de la dispersion.

La dynamique est totalement différente pour ce qui est des individus infectés par le parasite (Figure 7b). Plus la dispersion des infectés est grande et plus on produit de disperseurs qui pourront coloniser de nouveaux sites. Mais malgré cette augmentation, on a vu que la quantité de sites où sont présents des individus infectés diminue quand  $m_I$  augmente (Figure 6b). La quantité de sites qui permet la colonisation par les infectés est alors peut-être diminuée. Les hôtes susceptibles n'ont pas le temps de recoloniser des sites vides et donc les individus infectés se retrouvent à devoir coloniser des sites où il n'y a personne. Comme cette quantité de site ne rentre pas dans le calcul de la colonisation, d'un côté on produit une plus grande quantité de colons qui pourront coloniser un nouvel habitat avec succès, de l'autre on diminue la quantité d'habitats disponibles. La population d'infectés à haut  $m_I$  étant assez stable dans chaque site, la hausse de la dispersion des infectés entraîne avec elle l'augmentation de la colonisation pour les hôtes infectés.



FIGURE D.8 – Comparaison entre les valeurs de virulence  $\alpha$  qui maximise le  $\hat{I}(1-\frac{1}{R_0})$ , la colonisation théorique des individus infectés dans un site et les valeurs de virulence  $\alpha$  obtenues via simulation (avec  $m_S$  fixé à 0.5 et  $m_I$  qui varie de 0.1 à 6.2), avec  $\beta_0 = 1$ , b = 2,  $\mu = 0.5$ , k = 500,  $\gamma = 2.5$ ,  $\rho = 0.9$ ,  $\epsilon = 0.1$ ,  $\alpha_0 = 0.2$ ,  $t_{max} = 1500$ .

La figure 8 montre la comparaison entre les valeurs de virulence stationnaires simulées avec notre modèle et les valeurs de virulence qui permettent d'optimiser  $\hat{I}(1-\frac{1}{R_0})$  qui est la partie de la capacité de colonisation théorique qui dépend de la virulence. On observe alors que dans nos simulations, on obtient des valeurs de virulence stationnaire qui sont bien supérieure à celles qui maximisent la colonisation théorique.

Les points les plus proches de la droite sont les cas où la dispersion  $m_I$  est la plus faible, les hôtes infectés compensent alors par une forte densité de population qui leur permet de coloniser suffisamment.

Mais plus  $m_I$  augmente et plus la valeur de virulence simulée s'éloigne de celle théorique. La population d'hôtes infectés va plus subir le coût de la dispersion. Le parasite évolue vers des valeurs de virulence plus grande et donc une meilleure transmission. Avec un taux  $m_I$  qui augmente, les parasites sont moins contraint d'optimiser leur potentiel de colonisation, car ils arrivent déjà à se retrouver un peu partout.

Si on reste loin des limites de viabilité du modèle alors l'effet de la compétition

entre parasites au sein des sites devient plus important, car plusieurs parasites avec différentes valeurs de virulence vont exploiter les mêmes ressources. On observe alors un compromis entre l'habileté à être compétitif dans un site et le fait de persister dans le temps pour exploiter au mieux les ressources ce qui peut contraindre l'évolution du taux de transmission et de la virulence (MESSINGER & OSTLING, 2009). Le poids du  $R_0$  a alors plus de poids dans la fitness du parasite si il est moins contraint d'optimiser sa colonisation.

Le problème étant qu'en sélectionnant plus de virulence et de transmission, le parasite exploite trop rapidement les sites qui n'ont pas le temps de se renouveler. Nous arrivons alors dans les cas des plus fortes valeurs de  $m_I$  où le parasite va évoluer vers des valeurs de virulence qui se rapproche des valeurs théoriques permettant une exploitation des sites moins sévère. On observe alors peut être un sauvetage évolutif grâce à l'évolution de la virulence, où le parasite va tendre vers une valeur permettant de maximiser sa colonisation.

## Evolution conjointe des traits de virulence $\alpha$ et de l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés $\lambda$



FIGURE D.9 – (a) Evolution de la virulence stationnaire du parasite ( $\alpha$ ) en fonction de la dispersion  $m_S$  dans le cadre de la coévolution et (b) Evolution de l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés stationnaire ( $\lambda$ ) en fonction de la dispersion  $m_S$  dans le cadre de la coévolution, avec  $\beta_0 = 1, b = 2, \mu = 0.5, k = 500, \gamma = 2.5, \rho = 0.9, \epsilon = 0.1, \alpha_0 = 0.2, \lambda_0 = 1, t_{max} = 1500.$ 

En observant l'évolution de la virulence en même temps que l'évolution de l'influence parasitaire sur la dispersion des infectés ( $\lambda$ ), on peut s'intéresser à l'évolution des deux traits ensemble et indépendamment l'un de l'autre. Il faut préciser que ce sont des premiers résultats où l'évolution des deux traits ne s'est fait qu'en fonction de différentes valeurs de dispersion  $m_S$ .

Dans le cas de la coévolution, on peut observer que le parasite va évoluer vers

des valeurs de virulences stationnaires plus grandes quand la dispersion  $m_S$  augmente (Figure 9a), au contraire de  $\lambda$ , qui évolue vers des valeurs inférieures à 1 (Figure 9b). Quand le taux de dispersion  $m_S$  augmente, le parasite va évoluer de façon à ce que  $m_I < m_S$ .

Plus la dispersion des individus susceptibles augmente et plus le parasite va tendre vers à la fois une plus grande virulence et influencer son hôte de façon à ce qu'il migre moins que les hôtes susceptibles. Le parasite va alors prioriser l'exploitation du site dans lequel il est présent plutôt que la recherche de ressources à exploiter. Mais quand les susceptibles dispersent peu et restent dans les sites en subissant moins le coût de la dispersion, le parasite va alors permettre plus de dispersion chez les infectés afin qu'il puisse migrer plus facilement dans la métapopulation. Le parasite priorise alors la colonisation de nouveau sites plutôt que l'exploitation du site, en évoluant vers une virulence et une transmission plus faible qui lui permet de perdurer dans un site, en attendant un prochain événement de migration. Il semble alors y avoir deux stratégies différentes pour le parasite, soit il est virulent et il a un effet immobilisant sur son hôte quand les ressources se dispersent vite, soit il est peu virulent et accélérant quand les ressources se dispersent peu.

Pour vérifier si il y a une véritable relation entre les deux traits, on étudie la corrélation entre les deux dans un contexte écologique donné, i.e. les hôtes présent dans une même simulation quand on fixe la dispersion des susceptibles. Des mesures de corrélation de Pearson ont été réalisés sur la distribution des individus infectés en fonction des valeurs de  $\alpha$  et de  $\lambda$  obtenues pour chaque taux de dispersion  $m_S$  (Un exemple d'une de ces distributions sur la figure 10 avec  $m_S = 0.5$ ). Les tests statistiques sur ces valeurs de corrélation obtenues ont tous conclus que quelque soit le taux de dispersion  $m_S$ , la corrélation entre la virulence du parasite et son influence sur la dispersion des infectés est non significative. Les deux évolutions de traits ne sont pas corrélées et ne s'influencent donc pas l'un et l'autre. Ansi pour un scénario écologique donné, on n'observe pas a priori de syndrôme entre la manipulation du parasite et sa virulence.

Un des principaux problèmes est que nous avons directement regardé, dans le cas de la coévolution, ce que donnait l'évolution des deux traits quand on les laisse évoluer. Or toute l'analyse de l'évolution de l'influence parasitaire sur la dispersion  $m_I$  quand elle évolue seule, n'a pas encore été réalisée et aurait potentiellement dû être étudié avant de s'attarder sur la coévolution entre les deux.

## **D.4** Conclusions et perspectives

Pour conclure, la simulation du modèle a permis d'observer l'évolution de la virulence du parasite à travers divers scénarios de dispersions des hôtes.



FIGURE D.10 – Distribution des individus infectés en fonction des valeurs stationnaires de virulence ( $\alpha$ ) et d'influence parasitaire ( $\lambda$ ), pour une dispersion des suceptibles fixée  $m_S = 0.5$ , avec  $\beta_0 = 1$ , b = 2,  $\mu = 0.5$ , k = 500,  $\gamma = 2.5$ ,  $\rho = 0.9$ ,  $\epsilon = 0.1$ ,  $\alpha_0 = 0.2$ ,  $\lambda_0 = 1$ ,  $t_{max} = 1500$ .

Ainsi quand le parasite provoque chez l'hôte infecté une augmentation de sa dispersion, la virulence et la transmission du parasite vont augmenter avec une recherche d'un meilleur  $R_0$  pour rester compétitif face à d'autres parasites. C'est une optimisation de la compétition sous contrainte car la capacité de colonisation fait aussi partie de la sélection du parasite. Tout en restant compétitif, le parasite veut être un colon efficace.

Dans le cas contraire avec des hôtes infectés qui disperse peu, la viabilité du parasite est contrainte par les extinctions. L'évolution tend donc à sélectionner une valeur de virulence qui va à la fois compenser par la démographie des hôtes infectés, une dispersion faible, tout en conservant la capacité d'établissement la meilleure possible.

Mais alors à des taux de dispersion des infectés très forts, le parasite a moins d'occasions de coloniser de nouveaux sites malgré un grand nombre de colonisateurs. La virulence évolue donc afin d'optimiser à la fois la population d'hôtes infectés mais aussi la viabilité du parasite pour qu'il puisse réussir à coloniser avant l'extinction malgré la raréfaction des sites disponibles.

Aux limites de viabilité du modèle, le parasite va alors optimiser sa colonisation, au contraire des cas où la dispersion des hôtes infectés affiche des valeurs intermédiaires où on va trouver un mélange entre compétition et colonisation.

Dans le cas de la coévolution entre la virulence du parasite et la dispersion infection-dépendante, le parasite évolue vers un profil où il exploite plus l'hôte avec un effet ralentisseur sur la dispersion des individus quand l'hôte à tendance à disperser souvent dans la métapopulation. Mais la corrélation entre l'évolution de ces deux traits n'est pas encore établi.

L'étude comporte toutefois plusieurs limites qui restreignent la généralisation des résultats du modèle. L'entiéreté des simulations se sont déroulées dans une structure spatiale où la dispersion peut amener les hôtes à se déplacer entre n'importe quel site instantanément. Or dans des paysages réels, le déplacement des hôtes va se faire entre des lieux de naissance, de reproduction, d'exploitation des ressources, des lieux qui sont donc plus ou moins éloignés géographiquement et d'importance différente comme chez les oiseaux migrateurs qui peuvent migrer vers des lieux de reproduction ou vers des lieux avec une meilleure disponibilité en ressources.

L'infection des hôtes par les parasites est aussi très restreinte. Ainsi dans le modèle, il n'y a aucune prise en compte de la charge virale du parasite car si un individu est infecté alors il l'est par un exemplaire du parasite. Le modèle de métapopulation pourrait alors être agrémenté d'un modèle intra-hôtes où la quantité de parasites peut être étudiée mais aussi la coinfection des hôtes par divers souches qui dans notre cas, pourraient avoir des phénotypes différents de virulence. Cela permettrait de suivre la compétition entre parasites à l'intérieur des hôtes et là où on observait des pressions de sélection différentes à l'échelle populationmétapopulation, on peut s'attendre à des pressions de sélections contradictoires aux échelles intra-inter hôtes (ALMOCERA et al., 2018;MIDEO, 2009;MIDEO et al., 2008).

Pour approfondir le sujet sur l'évolution de la virulence, on peut développer la coévolution entre la virulence du parasite et la dispersion infection-dépendante en étudiant tout d'abord l'évolution de la dispersion en fonction d'une virulence du parasite qui sera fixée. Cela pourra alors donner des pistes sur la compréhension de cette dispersion qui pourront être utilisées quand on fait évoluer les deux traits. Cette coévolution, qui jusque-là a été observé seulement en fonction de la dispersion des hôtes susceptibles, peut être observé en fonction de la variation d'autres paramètres. Par exemple, la capacité du milieu qui pourrait amener des informations sur les capacités de colonisation des hôtes et comment le parasite va optimiser sa colonisation quand le milieu peut acceuillir plus ou moins de ressources. On a aussi le taux d'extinction qui joue aussi un rôle dans la colonisation, ce qui permettrait de mieux visualiser les changements dans le compromis entre compétition et colonisation si le site a une durée de vie plus ou moins longue. Le modèle pourrait aussi évoluer dans différentes configurations spatiales que celle qui a été utilisé. Des structures plus complexes où les hôtes ne peuvent migrer que dans les sites les plus proches du site de départ. Les parasites auraient alors un accès moins immédiat aux ressources exploitables, permettant alors de voir les stratégies favorisés entre l'exploitation d'un site en risquant l'extinction ou alors une plus grande capacité de colonisation avec le risque d'avoir besoin de plusieurs événements de dispersion pour trouver des ressource exploitables.

Les résultats des simulations du modèle obtenus sont en tout cas une bonne base pour une meilleure compréhension de l'évolution de la virulence quand la dispersion est infection-dépendante avec de nombreuses pistes à suivre et à développer.

## Résumé Master 2 de modélisation en écologie Année 2022-2023 Grégoire Azé

Etudier l'évolution de la virulence des parasites est un sujet important de la biologie évolutive. De nombreuses sources d'hétérogénéité ont montré que l'évolution de la virulence déroge aux prédictions classiques établies sous la simple hypothèse d'un compromis entre transmission et virulence. La structure spatiale des hôtes au sein d'une métapopulation est cette source d'hétérogénéité que l'on étudie via un changement de dispersion dépendant de l'infection ou non de l'hôte. L'objectif de l'étude est alors d'étendre un modèle épidémiologique incluant la dynamique hôtes-parasites entre et à l'intérieur des sites d'une métapopulation qui est couplé à un modèle de dynamique adaptative permettant d'observer l'évolution de la virulence. Différents régimes de dispersion sont alors simulés avec ce modèle. Ainsi quand la dispersion des hôtes infectés a une valeur qui s'approche des limites de viabilité du modèle, i.e. une valeur bien plus grande ou plus petite que celle des hôtes susceptibles, le parasite évolue vers un profil qui maximise sa colonisation de nouveaux sites. Dans les autre cas, la contrainte de la colonisation est moins forte et le parasite peut développer son aspect compétitif avec une évolution de sa virulence et de sa transmission vers des valeurs plus forte. L'introduction d'un second trait évolutif avec la dispersion infection-dépendante permet au parasite d'être plus virulent et d'avoir un effet ralentissant sur la dispersion quand les hôtes se dispersent vite et le parasite affiche moins de virulence et un effet accélérant avec des hôtes qui se dispersent peu. À condition écologique donnée, on n'observe pas de sélection de syndrome entre la virulence et l'effet parasitaire sur la dispersion, une corrélation entre ces deux traits n'étant pour l'instant pas observée.

Mots clés—virulence, métapopulation, dynamique éco-évolutives, interaction hôte-parasite

Studying the evolution of parasite virulence is an important topic in evolutionary biology. Numerous sources of heterogeneity have shown that the evolution of virulence deviates from classical predictions established under the simple hypothesis of a trade-off between transmission and virulence. The spatial structure of hosts within a metapopulation is such a source of heterogeneity, which we are studying via a change in dispersal depending on whether or not the host is infected. The aim of the study is therefore to extend an epidemiological model including host-parasite dynamics between and within sites of a metapopulation, coupled with an adaptive dynamics model to observe the evolution of virulence. Different dispersal regimes are then simulated with this model. Thus, when the dispersion of infected hosts has a value that approaches the viability limits of the model, i.e. a value much greater or smaller than that of susceptible hosts, the parasite evolves towards a profile that maximizes its colonization of new sites. In other cases, the colonization constraint is weaker and the parasite can develop its competitive aspect, with an evolution of its virulence and transmission towards stronger values. The introduction of a second evolutionary trait, infection-dependent dispersal, enables the parasite to be more virulent and to have a slowing effect on dispersal when hosts disperse quickly and the parasite displays less virulence and an accelerating effect with hosts that disperse little. At a given ecological condition, no syndrome selection is observed between virulence and the parasite's effect on dispersal, and no correlation between these two traits has yet been observed.

## **Bibliographie**

- ACEVEDO, M. A., F. P. DILLEMUTH, A. J. FLICK, M. J. FALDYN & B. D. ELDERD (2019). Virulence-driven trade-offs in disease transmission : A meta-analysis. *Evolution.* **73**(4) : 636-647. DOI : 10.1111/evo.13692.
- AGRAWAL, A. & C. M. LIVELY (2002). Infection genetics : gene-for-gene versus matching-alleles models and all points in between. *Evolutionary Ecology Research*. **4**(1) : 91-107.
- AJAR, É. (2003). Analysis of disruptive selection in subdivided populations. *BMC Evolutionary Biology*. **3** : 1-12. DOI : 10.1186/1471-2148-3-22.

- ALIZON, S. (2008). Transmission-recovery trade-offs to study parasite evolution. *The American Naturalist.* **172**(3) : E113-E121.
- ALIZON, S., J. C. DE ROODE & Y. MICHALAKIS (2013). Multiple infections and the evolution of virulence. *Ecology letters*. **16**(4) : 556-567. DOI : 10.1111/ele. 12076.
- ALIZON, S., A. HURFORD, N. MIDEO & M. van BAALEN (2009). Virulence evolution and the trade-off hypothesis : history, current state of affairs and the future. *Journal of evolutionary biology*. **22**(2) : 245-259. DOI : 10 . 1111/j . 1420 -9101.2008.01658.x.
- ALIZON, S. & S. LION (2011). Within-host parasite cooperation and the evolution of virulence. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*. **278**(1725) : 3738-3747. DOI : 10.1098/rspb.2011.0471.
- ALIZON, S. & M. van BAALEN (2005). Emergence of a convex trade-off between transmission and virulence. *The American Naturalist.* **165**(6) : E155-E167. DOI: 10.1086/430053.
- ALIZON, S. & M. van BAALEN (2008). Multiple infections, immune dynamics, and the evolution of virulence. *The American Naturalist*. **172**(4) : E150-E168.
- ALLEN, L. J. (2017a). A primer on stochastic epidemic models : Formulation, numerical simulation, and analysis. *Infectious Disease Modelling*. 2(2): 128-142. ISSN: 2468-0427. DOI: https://doi.org/10.1016/j.idm.2017.03.001.
- ALLEN, L. J. (2017b). A primer on stochastic epidemic models : Formulation, numerical simulation, and analysis. *Infectious Disease Modelling*. **2**(2) : 128-142.
- ALMOCERA, A. E. S., V. K. NGUYEN & E. A. HERNANDEZ-VARGAS (2018). Multiscale model within-host and between-host for viral infectious diseases. *Journal* of Mathematical Biology. **77** : 1035-1057. DOI : 10.1007/s00285-018-1241-y.
- ALTERI, C. et al. (2021). Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 reveals multiple lineages and early spread of SARS-CoV-2 infections in Lombardy, Italy. *Nature communications*. **12**(1) : 434.
- ALTES Korthals, H. & V. JANSEN (2000). Intra-host competition between nef-defective escape mutants and wild-type human immunodeficiency virus type 1. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*. 267(1439) : 183-189.
- ANDERSON, E. T. (1978). Plague in the continental United States, 1900-76. *Public Health Reports.* **93**(3) : 297.
- ANDERSON, R. M. & R. M. MAY (1982). Coevolution of hosts and parasites. *Parasitology*. **85**(2) : 411-426.
- ANDERSON, R. M. & R. M. MAY (1981). The population dynamics of microparasites and their invertebrate hosts. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences.* **291**(1054) : 451-524.
- BACAËR, N. (2011). Verhulst and the logistic equation (1838). In : A Short History of Mathematical Population Dynamics. Springer London, London, p. 35-39.
  ISBN : 978-0-85729-115-8. DOI : 10.1007/978-0-85729-115-8\_6.

- BARDE, R. (2004). Plague in San Francisco : an essay review. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*. **59**(3) : 463-470.
- BARTLETT, L. J. & M. BOOTS (2021). The central role of host reproduction in determining the evolution of virulence in spatially structured populations. *Journal of Theoretical Biology*. **523** : 110717.
- BASHEY, F., S. YOUNG, H. HAWLENA & C. LIVELY (2012). Spiteful interactions between sympatric natural isolates of Xenorhabdus bovienii benefit kin and reduce virulence. *Journal of evolutionary biology*. **25**(3) : 431-437. DOI : 10. 1111/j.1420-9101.2011.02441.x.
- BEHBEHANI, A. M. (1983). The smallpox story : life and death of an old disease. *Microbiological reviews*. **47**(4) : 455-509.
- BERDAHL, A., C. J. TORNEY, E. SCHERTZER & S. A. LEVIN (2015). On the evolutionary interplay between dispersal and local adaptation in heterogeneous environments. *Evolution*. **69**(6) : 1390-1405.
- BERNGRUBER, T. W., R. FROISSART, M. CHOISY & S. GANDON (2013). Evolution of virulence in emerging epidemics. *PLoS pathogens*. **9**(3) : e1003209.
- BERNOULLI, D. & D. CHAPELLE (2023). Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. *inria.hal.science*.
- BEST, A., S. WEBB, A. WHITE & M. BOOTS (2011). Host resistance and coevolution in spatially structured populations. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences.* **278**(1715) : 2216-2222.
- BEST, A., A. WHITE & M. BOOTS (2009). The implications of coevolutionary dynamics to host-parasite interactions. *The American Naturalist.* **173**(6): 779-791. DOI: 10.1086/598494.
- BEST, A., A. WHITE & M. BOOTS (2010). Resistance is futile but tolerance can explain why parasites do not always castrate their hosts. *Evolution*. 64(2) : 348-357. DOI: 10.1111/j.1558-5646.2009.00819.x.
- BOLDIN, B. & O. DIEKMANN (2008). Superinfections can induce evolutionarily stable coexistence of pathogens. *Journal of mathematical biology*. **56** : 635-672. DOI : 10.1007/s00285-007-0135-1.
- BONTE, D. et al. (2012). Costs of dispersal. *Biological reviews*. 87(2): 290-312.
- BOOTS, M. & Y. HARAGUCHI (1999). The evolution of costly resistance in hostparasite systems. *The american naturalist*. **153**(4) : 359-370. DOI : 10.1086/ 303181.
- BOOTS, M. & M. MEALOR (2007). Local interactions select for lower pathogen infectivity. *Science*. **315**(5816) : 1284-1286. DOI : 10.1126/science.113712.
- BOOTS, M. & A. SASAKI (1999). 'Small worlds' and the evolution of virulence : infection occurs locally and at a distance. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences.* **266**(1432) : 1933-1938. DOI : 10. 1098/rspb.1999.0869.

- BOOTS, M., P. J. HUDSON & A. SASAKI (2004). Large shifts in pathogen virulence relate to host population structure. *Science*. **303**(5659) : 842-844.
- BRADLEY, C. A. & S. ALTIZER (2005). Parasites hinder monarch butterfly flight : implications for disease spread in migratory hosts. *Ecology Letters*. 8(3) : 290-300.
- BRIMNES, N. (2004). Variolation, vaccination and popular resistance in early colonial South India. *Medical History*. **48**(2) : 199-228.
- BRITTON, T. (2010a). Stochastic epidemic models : A survey. *Mathematical Biosciences*. **225**(1) : 24-35. ISSN : 0025-5564. DOI : https://doi.org/10.1016/j.mbs.2010.01.006.
- BRITTON, T. (2010b). Stochastic epidemic models : a survey. *Mathematical biosciences*. **225**(1) : 24-35.
- BRITTON, T. & P. NEAL (2010). The time to extinction for a stochastic SIS-householdepidemic model. *Journal of mathematical biology*. **61** : 763-779.
- BROWN, C. R. & M. B. BROWN (1992). Ectoparasitism as a cause of natal dispersal in cliff swallows. *Ecology*. **73**(5) : 1718-1723.
- BROWN, G. P., R. SHINE & L. A. ROLLINS (2024). A biological invasion modifies the dynamics of a host–parasite arms race. *Proceedings of the Royal Society B*. **291**(2016) : 20232403.
- BROWN, S. P., M. E. HOCHBERG & B. T. GRENFELL (2002). Does multiple infection select for raised virulence? *Trends in microbiology*. **10**(9) : 401-405. DOI : 10.1016/s0966-842x(02)02413-7.
- BUCCI, V., C. D. NADELL & J. B. XAVIER (2011). The evolution of bacteriocin production in bacterial biofilms. *The American Naturalist*. **178**(6) : E162-E173. DOI: 10.1086/662668.
- BUCKLING, A. & M. BROCKHURST (2008). Kin selection and the evolution of virulence. *Heredity.* **100**(5) : 484-488. DOI : 10.1038/sj.hdy.6801093.
- CALCAGNO, V., N. MOUQUET, P. JARNE & P. DAVID (2006). Coexistence in a metacommunity : the competition–colonization trade-off is not dead. *Ecology letters*. **9**(8) : 897-907. DOI : 10.1111/j.1461-0248.2006.00930.x.
- CAO, L. & Q. LIU (2022). COVID-19 modeling : A review. ACM Computing Surveys.
- CARLEY, K. M., N. Y. KAMNEVA & J. REMINGA (2004). Response surface methodology. Carnegie Mellon University, School of Computer Science, Institute for ...
- CARVAL, D. & R. FERRIERE (2010). A unified model for the coevolution of resistance, tolerance, and virulence. *Evolution*. **64**(10) : 2988-3009. DOI : 10.1111/ j.1558-5646.2010.01035.x.
- CASTELLI, M. et al. (2022). 'Candidatus Gromoviella agglomerans', a novel intracellular Holosporaceae parasite of the ciliate Paramecium showing marked genome reduction. *Environmental microbiology reports*. **14**(1) : 34-49.

- CHESSON, P. (2000). Mechanisms of maintenance of species diversity. *Annual review of Ecology and Systematics*. **31**(1) : 343-366.
- CHOISY, M. & J. C. de ROODE (2010). Mixed infections and the evolution of virulence : effects of resource competition, parasite plasticity, and impaired host immunity. *The American Naturalist.* **175**(5) : E105-E118.
- CLIFF, A. D., P. HAGGETT & M. SMALLMAN-RAYNOR (2008). An exploratory method for estimating the changing speed of epidemic waves from historical data. *International journal of epidemiology*. **37**(1) : 106-112.
- COBEY, S. & M. LIPSITCH (2012). Niche and neutral effects of acquired immunity permit coexistence of pneumococcal serotypes. *Science*. **335**(6074) : 1376-1380.
- COTE, J., E. BESTION, S. JACOB, J. TRAVIS, D. LEGRAND & M. BAGUETTE (2017). Evolution of dispersal strategies and dispersal syndromes in fragmented landscapes. *Ecography*. **40**(1) : 56-73.
- COTE, J. et al. (2022). Dispersal syndromes in challenging environments : A cross-species experiment. *Ecology Letters*. **25**(12) : 2675-2687.
- CRESSLER, C. E., A. L. GRAHAM & T. DAY (2015). Evolution of hosts paying manifold costs of defence. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*. **282**(1804) : 20150065. DOI : 10.1098/rspb.2015.0065.
- CRESSLER, C. E., D. V. MCLEOD, C. ROZINS, J. VAN DEN HOOGEN & T. DAY (2016). The adaptive evolution of virulence : a review of theoretical predictions and empirical tests. *Parasitology*. **143**(7) : 915-930. DOI : 10.1017/ S003118201500092X.
- CRESSLER, C. E., W. A. NELSON, T. DAY & E. MCCAULEY (2014). Disentangling the interaction among host resources, the immune system and pathogens. *Ecology letters*. **17**(3) : 284-293.
- DALY, E. Z. et al. (2023). A synthesis of biological invasion hypotheses associated with the introduction-naturalisation-invasion continuum. *Oikos*. **2023**(5) : e09645.
- DAVIS, S. et al. (2007). Plague metapopulation dynamics in a natural reservoir : the burrow system as the unit of study. *Epidemiology & Infection*. **135**(5) : 740-748.
- DAY, R. L., K. N. LALAND & F. J. ODLING-SMEE (2003). Rethinking adaptation : the niche-construction perspective. *Perspectives in biology and medicine*. **46**(1) : 80-95.
- DAY, T. & S. GANDON (2007). Applying population-genetic models in theoretical evolutionary epidemiology. *Ecology Letters*. **10**(10) : 876-888.
- DAY, T., S. GANDON, S. LION & S. P. OTTO (2020a). On the evolutionary epidemiology of SARS-CoV-2. *Current Biology*. **30**(15) : R849-R857.
- DAY, T., T. PARSONS, A. LAMBERT & S. GANDON (2020b). The Price equation and evolutionary epidemiology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. **375**(1797) : 20190357.

- DE ROODE, J. C., M. E. HELINSKI, M. A. ANWAR & A. F. READ (2005). Dynamics of multiple infection and within-host competition in genetically diverse malaria infections. *The American Naturalist*. **166**(5) : 531-542. DOI : 10.1086/491659.
- DE ROODE, J. C., A. J. YATES & S. ALTIZER (2008). Virulence-transmission tradeoffs and population divergence in virulence in a naturally occurring butterfly parasite. *Proceedings of the national academy of sciences*. **105**(21) : 7489-7494.
- DÉBARRE, F. & S. P. OTTO (2016). Evolutionary dynamics of a quantitative trait in a finite asexual population. *Theoretical population biology*. **108** : 75-88.
- DESHPANDE, J. N., V. DAKOS, O. KALTZ & E. A. FRONHOFER (2023). Landscape structure drives eco-evolution in host-parasite systems. *bioRxiv* : 2023-10.
- DESHPANDE, J. N., O. KALTZ & E. A. FRONHOFER (2021). Host–parasite dynamics set the ecological theatre for the evolution of state-and context-dependent dispersal in hosts. *Oikos*. **130**(1) : 121-132.
- DIEKMANN, O. et al. (2004). A beginner's guide to adaptive dynamics. *Banach Center Publications*. **63** : 47-86.
- DIEKMANN, O., J. A. P. HEESTERBEEK & J. A. METZ (1990). On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R 0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of mathematical biology*. **28** : 365-382. DOI : 10.1007/BF00178324.
- DINC, G. & Y. I. ULMAN (2007). The introduction of variolation 'A La Turca'to the West by Lady Mary Montagu and Turkey's contribution to this. *Vaccine*. **25**(21) : 4261-4265.
- DOHRA, H., H. SUZUKI, T. SUZUKI, K. TANAKA & M. FUJISHIMA (2013). Draft genome sequence of Holospora undulata strain HU1, a micronucleus-specific symbiont of the ciliate Paramecium caudatum. *Genome announcements*. **1**(4) : 10-1128.
- DROWN, D. M., M. F. DYBDAHL & R. GOMULKIEWICZ (2013). Consumer-resource interactions and the evolution of migration. *Evolution*. **67**(11) : 3290-3304.
- DUNCAN, A. B., S. FELLOUS & O. KALTZ (2011). Temporal variation in temperature determines disease spread and maintenance in Paramecium microcosm populations. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*. 278(1723) : 3412-3420.
- DUPUTIÉ, A. & F. MASSOL (2013). An empiricist's guide to theoretical predictions on the evolution of dispersal. *Interface focus*. **3**(6) : 20130028.
- DUTT, A., D. ANDRIVON & C. LE MAY (2022). Multi-infections, competitive interactions, and pathogen coexistence. *Plant Pathology*. **71**(1) : 5-22. DOI : 10.1111/ppa.13469.
- EDWARDS, K. F. & S. J. SCHREIBER (2010). Preemption of space can lead to intransitive coexistence of competitors. *Oikos*. **119**(7) : 1201-1209.
- ESHEL, I. (1983). Evolutionary and continuous stability. *Journal of theoretical Biology*. **103**(1): 99-111.

- EYLER, J. M. (2003). Smallpox in history : the birth, death, and impact of a dread disease. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. **142**(4) : 216-220.
- EYRE-WALKER, A. & P. D. KEIGHTLEY (2007). The distribution of fitness effects of new mutations. *Nature Reviews Genetics*. **8**(8) : 610-618.
- FAUTH, J., J. BERNARDO, M. CAMARA, W. RESETARITS JR, J. VAN BUSKIRK & S. MCCOLLUM (1996). Simplifying the jargon of community ecology : a conceptual approach. *The American Naturalist.* **147**(2) : 282-286.
- FELLOUS, S., A. B. DUNCAN, E. QUILLERY, P. F. VALE & O. KALTZ (2012). Genetic influence on disease spread following arrival of infected carriers. *Ecology Letters.* 15(3) : 186-192.
- FELLOUS, S., E. QUILLERY, A. B. DUNCAN & O. KALTZ (2011). Parasitic infection reduces dispersal of ciliate host. *Biology letters*. **7**(3) : 327-329.
- FERDY, J.-B. (2009). Virulence and transmission modes in metapopulations : when group selection increases virulence. *Journal of theoretical biology*. **256**(2) : 286-296.
- FLECKNOE, D., B. CHARLES WAKEFIELD & A. SIMMONS (2018). Plagues & wars : the 'Spanish Flu'pandemic as a lesson from history. *Medicine, Conflict and Survival.* 34(2) : 61-68.
- FOKIN, S. I. & H.-D. GÖRTZ (2009). Diversity of Holospora bacteria in Paramecium and their characterization. In : *Endosymbionts in Paramecium*. Springer, p. 161-199.
- FRANK, S. A. (1996). Models of parasite virulence. *The Quarterly review of bio-logy*. **71**(1): 37-78. DOI: 10.1086/419267.
- FRICKEL, J., M. SIEBER & L. BECKS (2016). Eco-evolutionary dynamics in a coevolving host-virus system. *Ecology letters*. **19**(4): 450-459. DOI: 10.1111/ ele.12580.
- FRONHOFER, E. A. & F. ALTERMATT (2015). Eco-evolutionary feedbacks during experimental range expansions. *Nature communications*. **6**(1) : 6844.
- FRONHOFER, E. A. et al. (2023). Eco-evolution from deep time to contemporary dynamics : The role of timescales and rate modulators. *Ecology Letters*. **26** : S91-S108.
- FRY, S. H.-L., S. L. BARNABAS & M. F. COTTON (2019). Tuberculosis and HIV—An Update on the "cursed duet" in children. *Frontiers in pediatrics*. **7** : 159. DOI : 10.3389/fped.2019.00159.
- FRYER, H. R. et al. (2010). Modelling the evolution and spread of HIV immune escape mutants. *PLoS pathogens*. 6(11): e1001196. DOI: 10.1371/journal. ppat.1001196.
- FURRER, R. D. & G. PASINELLI (2016). Empirical evidence for source-sink populations : a review on occurrence, assessments and implications. *Biological Reviews*. **91**(3) : 782-795.
- GANDON, S., Y. CAPOWIEZ, Y. DUBOIS, Y. MICHALAKIS & I. OLIVIERI (1996). Local adaptation and gene-for-gene coevolution in a metapopulation model.

*Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences.* **263**(1373) : 1003-1009.

- GANDON, S. & Y. MICHALAKIS (2002). Local adaptation, evolutionary potential and host–parasite coevolution : interactions between migration, mutation, population size and generation time. *Journal of evolutionary biology*. **15**(3) : 451-462.
- GARCIA-LONGORIA, L., A. MARZAL, F. DE LOPE & L. GARAMSZEGI (2019). Hostparasite interaction explains variation in the prevalence of avian haemosporidians at the community level. *PLoS One*. **14**(3) : e0205624.
- GARDNER, A. (2015). The genetical theory of multilevel selection. *Journal of evolutionary biology*. **28**(2) : 305-319.
- GAUSE, G. (1934). The struggle for existence. *Williams and Wilkins,Baltimore, Maryland*.
- GERITZ, S. A., M. GYLLENBERG, F. J. JACOBS & K. PARVINEN (2002). Invasion dynamics and attractor inheritance. *Journal of mathematical biology*. **44** : 548-560.
- GERITZ, S. A., E. KISDI, G. MESZE

NA & J. A. METZ (1998). Evolutionarily singular strategies and the adaptive growth and branching of the evolutionary tree. *Evolutionary ecology*. **12** : 35-57. DOI : 10.1023/A:1006554906681.

- GHFN (1933). Sir Ronald Ross. 1857-1932. *Obituary Notices of Fellows of the Royal Society* : 108-115.
- GILLESPIE, D. T. (2001). Approximate accelerated stochastic simulation of chemically reacting systems. *The Journal of chemical physics*. **115**(4) : 1716-1733.
- GILLESPIE, D. T. & L. R. PETZOLD (2003a). Improved leap-size selection for accelerated stochastic simulation. *The journal of chemical physics*. **119**(16) : 8229-8234.
- GILLESPIE, D. T. & L. R. PETZOLD (oct. 2003b). Improved leap-size selection for accelerated stochastic simulation. *The Journal of Chemical Physics*. **119**(16) : 8229-8234. ISSN : 0021-9606. DOI : 10.1063/1.1613254.
- GODINHO, D. P. et al. (2023). Limited host availability disrupts the genetic correlation between virulence and transmission. *Evolution Letters*. **7**(1) : 58-66.
- GOEL, N. S. & N. RICHTER-DYN (2016). Stochastic models in biology. Elsevier.
- GOODACRE, S. L. et al. (2009). Microbial modification of host long-distance dispersal capacity. *Bmc Biology*. **7**(1) : 1-8.
- GÖRTZ, H. & J. DIECKMANN (1980). Life cycle and infectivity of Holospora elegans Haffkine, a micronucleus-specific symbiont of Paramecium caudatum (Ehrenberg). *Protistologia*. **16** : 91-603.
- GOTTDENKER, N. L., D. G. STREICKER, C. L. FAUST & C. CARROLL (2014). Anthropogenic land use change and infectious diseases : a review of the evidence. *EcoHealth.* **11** : 619-632.
- GOVAERT, L. et al. (2019). Eco-evolutionary feedbacks—Theoretical models and perspectives. *Functional Ecology*. **33**(1) : 13-30.

- GREENWOOD, P. J. & P. H. HARVEY (1982). The natal and breeding dispersal of birds. *Annual review of ecology and systematics*. **13**(1) : 1-21.
- GRENFELL, B. T., O. N. BJØRNSTAD & J. KAPPEY (2001). Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature*. **414**(6865) : 716-723.
- GRIETTE, Q., G. RAOUL & S. GANDON (2015). Virulence evolution at the front line of spreading epidemics. *Evolution*. **69**(11) : 2810-2819.
- GRIFFIN, A. S., S. A. WEST & A. BUCKLING (2004). Cooperation and competition in pathogenic bacteria. *Nature*. **430**(7003) : 1024-1027. DOI : 10.1038/ nature02744.
- GUERRA, F. M. et al. (2017). The basic reproduction number (R0) of measles : a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*. **17**(12) : e420-e428.
- HACCOU, P., P. HACCOU, P. JAGERS, V. A. VATUTIN & V. VATUTIN (2005). Branching processes : variation, growth, and extinction of populations. 5. Cambridge university press.
- HAGENAARS, T., C. DONNELLY & N. FERGUSON (2004). Spatial heterogeneity and the persistence of infectious diseases. *Journal of theoretical biology*. **229**(3) : 349-359.
- HAMER, W. H. (1906). The milroy lectures on epidemic diseases in england : The evidence of variability and of persistency of type; delivered before the royal college of physicians of london, march 1st, 6th, and 8th, 1906. Bedford Press.
- HAMILTON, W. D. (1964). The genetical evolution of social behaviour. II. *Journal of theoretical biology*. **7**(1): 17-52.
- HANSKI, I. (1998). Metapopulation dynamics. *Nature*. **396**(6706) : 41-49.
- HANSKI, I. & M. GILPIN (1991). Metapopulation dynamics : brief history and conceptual domain. *Biological journal of the Linnean Society*. **42**(1-2) : 3-16.
- HANSKI, I. & M. E. GILPIN (1997). Metapopulation biology : ecology, genetics, and evolution. San Diego, Calif. : Academic Press.
- HARAGUCHI, Y. & A. SASAKI (2000). The evolution of parasite virulence and transmission rate in a spatially structured population. *Journal of Theoretical Biology*. **203**(2) : 85-96.
- HASTINGS, A. (1980). Disturbance, coexistence, history, and competition for space. *Theoretical population biology*. **18**(3) : 363-373. DOI : 10.1016/0040-5809(80) 90059-3.
- HASTINGS, A. (1983). Can spatial variation alone lead to selection for dispersal? *Theoretical Population Biology*. **24**(3) : 244-251.
- HEEB, P. et al. (1999). Ectoparasite infestation and sex-biased local recruitment of hosts. *Nature*. **400**(6739) : 63-65.
- HENNIGE, S. et al. (2021). Using the Goldilocks Principle to model coral ecosystem engineering. *Proceedings of the Royal Society B.* **288**(1956) : 20211260.
- HIDALGO, B. A., L. M. SILVA, M. FRANZ, R. R. REGOES & S. A. ARMITAGE (2022). Decomposing virulence to understand bacterial clearance in persistent infections. *Nature communications*. **13**(1) : 5023.

- HOFBAUER, J., P. SCHUSTER & K. SIGMUND (1979). A note on evolutionary stable strategies and game dynamics. *Journal of Theoretical Biology*. **81**(3) : 609-612.
- HOLT, R. D. & M. B. BONSALL (2017). Apparent competition. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics.* **48**(1) : 447-471.
- HUMPHRIES, M. O. (2014). Paths of infection : The First World War and the origins of the 1918 influenza pandemic. *War in History*. **21**(1) : 55-81.
- HURD, H. (2001). Host fecundity reduction : a strategy for damage limitation? *Trends in parasitology.* **17**(8) : 363-368. DOI : 10.1016/s1471-4922(01) 01927-4.
- HURFORD, A., D. COWNDEN & T. DAY (2010). Next-generation tools for evolutionary invasion analyses. *Journal of the Royal Society Interface*. **7**(45) : 561-571. DOI: 10.1098/rsif.2009.0448.
- HUTCHINSON, G. E. et al. (1978). An introduction to population ecology. T. 260. Yale University Press New Haven.
- IBANEZ, S. (2024). « Ontologie des écosystèmes : une approche évolutionnaire ». Thèse de doct. Université Savoie Mont Blanc.
- IRITANI, R. & Y. IWASA (2014). Parasite infection drives the evolution of statedependent dispersal of the host. *Theoretical Population Biology*. **92** : 1-13.
- IYANIWURA, S. A., M. RABIU, J. F. DAVID & J. D. KONG (2022). The basic reproduction number of COVID-19 across Africa. *Plos one*. **17**(2) : e0264455.
- JANSEN, V. A. & R. VITALIS (2007). THE EVOLUTION OF DISPERSAL IN A LEVINS'TYPE METAPOPULATION MODEL. *Evolution*. **61**(10) : 2386-2397. DOI: 10.1111/j.1558-5646.2007.00201.x.
- JENSEN, K. H., T. LITTLE, A. SKORPING & D. EBERT (2006). Empirical support for optimal virulence in a castrating parasite. *PLoS biology*. **4**(7) : e197.
- JESSE, M. (2012). « Divide and conquer? Infection dynamics in metapopulations ». Thèse de doct. Utretch University.
- JESSE, M. et al. (2012). « Divide and conquer? Infection dynamics in metapopulations ». Thèse de doct. Doctoral thesis, Utrecht university.
- JOHNSON, N. P. & J. MUELLER (2002). Updating the accounts : global mortality of the 1918-1920" Spanish" influenza pandemic. *Bulletin of the History of Medicine*. **76**(1) : 105-115.
- JUNG, Y.-J. et al. (2017). Heat-killed Lactobacillus casei confers broad protection against influenza A virus primary infection and develops heterosubtypic immunity against future secondary infection. *Scientific reports.* **7**(1) : 17360.
- KADA, S. & S. LION (2015). Superinfection and the coevolution of parasite virulence and host recovery. *Journal of evolutionary Biology*. 28(12) : 2285-2299. DOI: 10.1111/jeb.12753.
- KALISCH, P. A. (1972). The Black Death in Chinatown : Plague and Politics in San Francisco 1900-1904. *Arizona and the West*. **14**(2) : 113-136.

- KAMO, M. & M. BOOTS (2006). The evolution of parasite dispersal, transmission, and virulence in spatial host populations. *Evolutionary Ecology Research*. 8(7): 1333-1347.
- KE, R., E. ROMERO-SEVERSON, S. SANCHE & N. HENGARTNER (2021). Estimating the reproductive number R0 of SARS-CoV-2 in the United States and eight European countries and implications for vaccination. *Journal of theoretical biology*. **517** : 110621.
- KEELING, M. (2000). Evolutionary trade–offs at two time–scales : competition versus persistence. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences.* 267(1441) : 385-391.
- KEELING, M. J. & C. A. GILLIGAN (2000). Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature*. 407(6806) : 903-906.
- KEELING, M. J. & P. ROHANI (2011). Modeling infectious diseases in humans and animals. Princeton university press.
- KELEHEAR, C., G. P. BROWN & R. SHINE (2012). Rapid evolution of parasite life history traits on an expanding range-edge. *Ecology Letters*. **15**(4) : 329-337.
- KERMACK, W. & A. MCKENDRICK (1927a). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc. R. Soc. Lond. Ser.* **A**(115) : 700-721.
- KERMACK, W. O. & A. G. MCKENDRICK (1927b). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character.* **115**(772) : 700-721. DOI : 10.1098/rspa.1927.0118.
- KERR, B., C. NEUHAUSER, B. J. BOHANNAN & A. M. DEAN (2006). Local migration promotes competitive restraint in a host–pathogen'tragedy of the commons'. *Nature*. 442(7098) : 75-78.
- KIMURA, M. (1962). On the probability of fixation of mutant genes in a population. *Genetics.* **47**(6) : 713.
- KINYOUN, J. & W. WYMAN (2006). Plague in San Francisco. 1900. *Public health reports (Washington, DC : 1974)*. **121** : 17-16.
- KISDI, É. (2002). Dispersal : risk spreading versus local adaptation. *The American Naturalist*. **159**(6) : 579-596.
- KISDI, É. & S. A. GERITZ (2016). Adaptive dynamics of saturated polymorphisms. *Journal of mathematical biology*. **72** : 1039-1079.
- KISTLER, K. E., J. HUDDLESTON & T. BEDFORD (2022). Rapid and parallel adaptive mutations in spike S1 drive clade success in SARS-CoV-2. *Cell Host & Microbe*. **30**(4) : 545-555.
- KOFFEL, T., T. DAUFRESNE, F. MASSOL & C. A. KLAUSMEIER (2018). Plant strategies along resource gradients. *The American Naturalist*. **192**(3) : 360-378. DOI: 10.1086/698600.
- KRAMER, J. & J. MEUNIER (2016). Kin and multilevel selection in social evolution : a never-ending controversy? *F1000Research*. **5**.

- LAFFERTY, K. D. & A. M. KURIS (2009). Parasitic castration : the evolution and ecology of body snatchers. *Trends in parasitology*. **25**(12) : 564-572.
- LALAND, K., B. MATTHEWS & M. W. FELDMAN (2016). An introduction to niche construction theory. *Evolutionary ecology*. **30** : 191-202.
- LEDRU, L. (2021). « Modélisation des interactions tout-partie en écologie et évolution : structure spatiale et sélection multi-niveaux ». Thèse de doct. Université Savoie Mont Blanc.
- LEDRU, L., J. GARNIER, M. RHOR, C. NOÛS & S. IBANEZ (2022). Mutualists construct the ecological conditions that trigger the transition from parasitism. *Peer Community Journal.* **2**.
- LEFÈVRE, T., M. SANCHEZ, F. PONTON, D. HUGHES & F. THOMAS (2007). Virulence and resistance in malaria : who drives the outcome of the infection? *Trends in parasitology*. **23**(7) : 299-302. DOI : 10.1016/j.pt.2007.04.012.
- LEHMANN, L., L. KELLER, S. WEST & D. ROZE (2007). Group selection and kin selection : two concepts but one process. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* **104**(16) : 6736-6739.
- LEHMANN, L. & F. ROUSSET (2010). How life history and demography promote or inhibit the evolution of helping behaviours. *Philosophical transactions of the Royal Society B : biological sciences.* **365**(1553) : 2599-2617.
- LEIBOLD, M. A. & J. M. CHASE (2018). Metacommunity ecology. Princeton University Press.
- LEIBOLD, M. A. et al. (2004). The metacommunity concept : a framework for multiscale community ecology. *Ecology letters*. **7**(7) : 601-613.
- LEINWEBER, A., M. WEIGERT & R. KÜMMERLI (2018). The bacterium Pseudomonas aeruginosa senses and gradually responds to interspecific competition for iron. *Evolution*. **72**(7) : 1515-1528. DOI : 10.1111/evo.13491.
- LENTH, R. V. (2010). Response-surface methods in R, using rsm. *Journal of statistical Software*. **32** : 1-17.
- LEVINS, R. (1966). The strategy of model building in population biology. *American scientist*. **54**(4) : 421-431.
- LEVINS, R. (1969). Some demographic and genetic consequences of environmental heterogeneity for biological control. *Bulletin of the ESA*. **15**(3) : 237-240. DOI : 10.1093/besa/15.3.237.
- LEVINS, R. & D. CULVER (1971). Regional coexistence of species and competition between rare species. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **68**(6) : 1246-1248. DOI : 10.1073/pnas.68.6.1246.
- LION, S. (2016). Moment equations in spatial evolutionary ecology. *Journal of theoretical biology*. **405** : 46-57.
- LION, S. & M. BOOTS (2010). Are parasites "prudent"in space? *Ecology letters*. **13**(10) : 1245-1255. DOI : 10.1111/j.1461-0248.2010.01516.x.
- LION, S. & S. GANDON (2015). Evolution of spatially structured host–parasite interactions. *Journal of Evolutionary Biology*. **28**(1) : 10-28.

- LION, S. & S. GANDON (2016). Spatial evolutionary epidemiology of spreading epidemics. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*. **283**(1841) : 20161170.
- LION, S., V. A. JANSEN & T. DAY (2011). Evolution in structured populations : beyond the kin versus group debate. *Trends in ecology & evolution*. **26**(4) : 193-201.
- LION, S. & J. A. METZ (2018). Beyond R0 maximisation : on pathogen evolution and environmental dimensions. *Trends in ecology & evolution*. **33**(6) : 458-473. DOI : 10.1016/j.tree.2018.02.004.
- LION, S. & M. van BAALEN (2008). Self-structuring in spatial evolutionary ecology. *Ecology letters*. **11**(3) : 277-295.
- LION, S., M. van BAALEN & W. G. WILSON (2006). The evolution of parasite manipulation of host dispersal. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences.* **273**(1590) : 1063-1071.
- LOCATELLI, I., B. TRÄCHSEL & V. ROUSSON (2021). Estimating the basic reproduction number for COVID-19 in Western Europe. *Plos one*. **16**(3) : e0248731.
- LOHSE, K., A. GUTIERREZ & O. KALTZ (2006). Experimental evolution of resistance in Paramecium caudatum against the bacterial parasite Holospora undulata. *Evolution*. **60**(6) : 1177-1186.
- LOREAU, M., N. MOUQUET & R. D. HOLT (2003). Meta-ecosystems : a theoretical framework for a spatial ecosystem ecology. *Ecology Letters*. **6**(8) : 673-679.
- LOTKA, A. (1925). Elements of physical biology. Williams and Wilkins.
- LOTKA, A. J. (1920). Analytical note on certain rhythmic relations in organic systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **6**(7) : 410-415.
- MACKINNON, M. & A. READ (1999). Selection for high and low virulence in the malaria parasite. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences.* **266**(1420) : 741-748.
- MAGALON, H., T. NIDELET, G. MARTIN & O. KALTZ (2010). Host growth conditions influence experimental evolution of life history and virulence of a parasite with vertical and horizontal transmission. *Evolution*. **64**(7) : 2126-2138.
- MAHON, M. B. et al. (2024). A meta-analysis on global change drivers and the risk of infectious disease. *Nature* : 1-7.
- MARCON, A., A. LINDEN, P. SATRAN, V. GERVASI, A. LICOPPE & V. GUBERTI (2019). R0 estimation for the African swine fever epidemics in wild boar of Czech Republic and Belgium. *Veterinary Sciences*. 7(1):2.
- MARKOV, P. V. et al. (2023). The evolution of SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*. **21**(6): 361-379.
- MASSOL, F., V. CALCAGNO & J. MASSOL (2009). The metapopulation fitness criterion : proof and perspectives. *Theoretical population biology*. **75**(2-3) : 183-200. DOI : 10.1016/j.tpb.2009.02.005.

- MASSOL, F., A. DUPUTIÉ, P. DAVID & P. JARNE (2011a). Asymmetric patch size distribution leads to disruptive selection on dispersal. *Evolution*. **65**(2) : 490-500.
- MASSOL, F., D. GRAVEL, N. MOUQUET, M. W. CADOTTE, T. FUKAMI & M. A. LEIBOLD (2011b). Linking community and ecosystem dynamics through spatial ecology. *Ecology letters*. **14**(3) : 313-323.
- MATSUDA, H., N. OGITA, A. SASAKI & K. SATŌ (1992). Statistical mechanics of population : the lattice Lotka-Volterra model. *Progress of theoretical Physics*. 88(6) : 1035-1049.
- MAY, R. M. & R. M. ANDERSON (1979). Population biology of infectious diseases : Part II. *Nature*. **280**(5722) : 455-461. DOI : 10.1038/280455a0.
- MAY, R. M. & M. A. NOWAK (1994). Superinfection, metapopulation dynamics, and the evolution of diversity. *Journal of Theoretical Biology*. **170**(1): 95-114.
- MAY, R. M. & M. A. NOWAK (1995). Coinfection and the evolution of parasite virulence. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences.* 261(1361) : 209-215. DOI : 10.1098/rspb.1995.0138.
- MAY, R. M. & R. M. ANDERSON (1983). Epidemiology and genetics in the coevolution of parasites and hosts. *Proceedings of the Royal society of London. Series B. Biological sciences.* **219**(1216) : 281-313.
- MAYER, M., R. SHINE & G. P. BROWN (2021). Rapid divergence of parasite infectivity and host resistance during a biological invasion. *Biological Journal of the Linnean Society.* **132**(4) : 861-871.
- MCKAY, M. D., R. J. BECKMAN & W. J. CONOVER (2000). A comparison of three methods for selecting values of input variables in the analysis of output from a computer code. *Technometrics*. **42**(1) : 55-61.
- MESSINGER, S. M. & A. OSTLING (2009). The consequences of spatial structure for the evolution of pathogen transmission rate and virulence. *The American Naturalist.* **174**(4) : 441-454. DOI : 10.1086/605375.
- MESZÉNA, G., M. GYLLENBERG, L. PÁSZTOR & J. A. METZ (2006). Competitive exclusion and limiting similarity : a unified theory. *Theoretical population biology*. 69(1) : 68-87.
- METZ, J. & M. GYLLENBERG (2001). How should we define fitness in structured metapopulation models? Including an application to the calculation of evolutionarily stable dispersal strategies. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences.* **268**(1466) : 499-508. DOI : 10.1098/ rspb.2000.1373.
- METZ, J. A., S. A. GERITZ, G. MESZÉNA, F. J. JACOBS & J. S. VAN HEERWAARDEN (1995). Adaptive dynamics : a geometrical study of the consequences of nearly faithful reproduction. *IIASA Working Paper*.
- MIDEO, N. (2009). Parasite adaptations to within-host competition. *Trends in parasitology*. **25**(6) : 261-268. DOI : 10.1016/j.pt.2009.03.001.

- MIDEO, N., S. ALIZON & T. DAY (2008). Linking within-and between-host dynamics in the evolutionary epidemiology of infectious diseases. *Trends in ecology & evolution.* **23**(9) : 511-517. DOI : 10.1016/j.tree.2008.05.009.
- MIHALJEVIC, J. R. (2012). Linking metacommunity theory and symbiont evolutionary ecology. *Trends in ecology & evolution.* **27**(6) : 323-329.
- MILLER, M. R., A. WHITE & M. BOOTS (2007). Host life span and the evolution of resistance characteristics. *Evolution*. **61**(1) : 2-14. DOI : 10.1111/j.1558-5646.2007.00001.x.
- MOHAJAN, H. (2022). Mathematical analysis of SIR model for COVID-19 transmission. *Journal of Innovations in Medical Research*. **1**(2) : 1-18.
- MONOD, J. (1978). La technique de culture continue : theorie et applications. *Selected Papers in Molecular Biology by Jacques Monod.* **79** : 390-410.
- MOREL-JOURNEL, T., C. R. ASSA, L. MAILLERET & E. VERCKEN (2019). Its all about connections : hubs and invasion in habitat networks. *Ecology letters*. **22**(2) : 313-321.
- MOSQUERA, J. & F. R. ADLER (1998). Evolution of virulence : a unified framework for coinfection and superinfection. *Journal of Theoretical Biology*. **195**(3) : 293-313. DOI : 10.1006/jtbi.1998.0793.
- MUNDT, C. C., K. E. SACKETT, L. D. WALLACE, C. COWGER & J. P. DUDLEY (2009). Long-distance dispersal and accelerating waves of disease : empirical relationships. *The American Naturalist*. **173**(4) : 456-466.
- MURAILLE, E. (2016). The unspecific side of acquired immunity against infectious disease : causes and consequences. *Frontiers in microbiology*. **6** : 1525.
- MYERS, S. S. et al. (2013). Human health impacts of ecosystem alteration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **110**(47) : 18753-18760.
- NEWMAN, M. E. (2002). Spread of epidemic disease on networks. *Physical review E*. **66**(1) : 016128.
- NICKOL, M. E. & J. KINDRACHUK (2019). A year of terror and a century of reflection : perspectives on the great influenza pandemic of 1918–1919. *BMC infectious diseases*. **19** : 1-10.
- NIDELET, T. & O. KALTZ (2007). Direct and correlated responses to selection in a host-parasite system : testing for the emergence of genotype specificity. *Evolution.* **61**(8) : 1803-1811.
- NIEHUS, R., A. PICOT, N. M. OLIVEIRA, S. MITRI & K. R. FOSTER (2017). The evolution of siderophore production as a competitive trait. *Evolution*. **71**(6) : 1443-1455. DOI : 10.1111/evo.13230.
- NOËL, E., S. LEFÈVRE, M. VAROQUI & A. B. DUNCAN (2023). The scale of competition impacts parasite virulence evolution. *Evolutionary Ecology*. **37**(1): 153-163.
- NØRGAARD, L. S., B. L. PHILLIPS & M. D. HALL (2019). Infection in patchy populations : Contrasting pathogen invasion success and dispersal at varying times since host colonization. *Evolution Letters*. **3**(5) : 555-566.

- NØRGAARD, L. S. et al. (2021). An evolutionary trade-off between parasite virulence and dispersal at experimental invasion fronts. *Ecology Letters*. **24**(4) : 739-750.
- NOWAK, M. A. & R. M. MAY (1994). Superinfection and the evolution of parasite virulence. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences.* **255**(1342) : 81-89. DOI : 10.1098/rspb.1994.0012.
- O'KEEFE, K. J. & J. ANTONOVICS (2002). Playing by different rules : the evolution of virulence in sterilizing pathogens. *The American Naturalist*. **159**(6) : 597-605.
- OKASHA, S. (2006). Evolution and the levels of selection. Clarendon Press.
- OSNAS, E. E., P. J. HURTADO & A. P. DOBSON (2015). Evolution of pathogen virulence across space during an epidemic. *The American Naturalist*. **185**(3) : 332-342.
- OTTO, S. P. & T. DAY (2007). A biologist's guide to mathematical modeling in ecology and evolution. Princeton University Press.
- OTTO, S. P. & T. DAY (2011). A biologist's guide to mathematical modeling in ecology and evolution. In : A Biologist's guide to mathematical modeling in ecology and evolution. Princeton University Press.
- PARSONS, T. L., A. LAMBERT, T. DAY & S. GANDON (2018). Pathogen evolution in finite populations : slow and steady spreads the best. *Journal of The Royal Society Interface*. **15**(147) : 20180135.
- PASTOR-SATORRAS, R., C. CASTELLANO, P. VAN MIEGHEM & A. VESPIGNANI (2015). Epidemic processes in complex networks. *Reviews of modern physics*. **87**(3) : 925-979.
- PASTOR-SATORRAS, R. & A. VESPIGNANI (2001). Epidemic spreading in scalefree networks. *Physical review letters*. **86**(14) : 3200.
- PERRA, N. (2021). Non-pharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic : A review. *Physics Reports*. **913** : 1-52.
- PHILLIPS, B. L. & R. PUSCHENDORF (2013). Do pathogens become more virulent as they spread? Evidence from the amphibian declines in Central America. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*. **280**(1766) : 20131290.
- PICHON, B., S. KÉFI, N. LOEUILLE, I. LAJAAITI & I. GOUNAND (2024). Integrating ecological feedbacks across scales and levels of organization. *Ecography* : e07167.
- PILLAI, P., A. GONZALEZ & M. LOREAU (2012). Evolution of dispersal in a predatorprey metacommunity. *The American Naturalist.* **179**(2) : 204-216. DOI : 10. 1086/663674.
- POLETTO, C., S. MELONI, A. VAN METRE, V. COLIZZA, Y. MORENO & A. VESPIGNANI (2015). Characterising two-pathogen competition in spatially structured environments. *Scientific reports*. **5**(1) : 7895.
- PRICE, G. R. (1972). Extension of covariance selection mathematics. *Annals of human genetics*. **35**(4) : 485-490.
- PULLIAM, H. R. (1988). Sources, sinks, and population regulation. *The American Naturalist*. **132**(5): 652-661.
- RÅBERG, L., D. SIM & A. F. READ (2007). Disentangling genetic variation for resistance and tolerance to infectious diseases in animals. *Science*. **318**(5851): 812-814. DOI: 10.1126/science.1148526.
- RESTIF, O. & J. C. KOELLA (2003). Shared control of epidemiological traits in a coevolutionary model of host-parasite interactions. *The American Naturalist*. 161(6): 827-836. DOI: 10.1086/375171.
- REVYNTHI, A. M., M. EGAS, A. JANSSEN & M. W. SABELIS (2018). Prey exploitation and dispersal strategies vary among natural populations of a predatory mite. *Ecology and Evolution*. **8**(21) : 10384-10394.
- RICHARD, Q., S. ALIZON, M. CHOISY, M. T. SOFONEA & R. DJIDJOU-DEMASSE (2021). Age-structured non-pharmaceutical interventions for optimal control of COVID-19 epidemic. *PLoS computational biology*. **17**(3) : e1008776.
- RIEDEL, S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. In : *Baylor University medical center proceedings*. **18**. (1). Taylor & Francis, p. 21-25.
- ROBIN, M.-M. (2022). La fabrique des pandémies. Deauville green awards.
- ROCHMAN, N. D., Y. I. WOLF & E. V. KOONIN (2022). Molecular adaptations during viral epidemics. *EMBO reports.* **23**(8) : e55393.
- RONCE, O. (2007). How does it feel to be like a rolling stone? Ten questions about dispersal evolution. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* **38** : 231-253.
- RONCE, O. & J. CLOBERT (2012). Dispersal ecology and evolution. Oxford University Press.
- ROSS, R. & H. P. HUDSON (1917). An application of the theory of probabilities to the study of a priori pathometry.—Part III. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character.* **93**(650) : 225-240.
- Ross Ronald, S. (1910). The prevention of malaria. New York, E.P. Dutton company.
- SALGADO-LUARTE, C., M. GONZÁLEZ-TEUBER, K. MADRIAZA & E. GIANOLI (2023). Trade-off between plant resistance and tolerance to herbivory : Mechanical defenses outweigh chemical defenses. DOI : 10.1002/ecy.3860.
- SASAKI, A., W. HAMILTON & F. UBEDA (2002). Clone mixtures and a pacemaker : new facets of Red-Queen theory and ecology. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences.* **269**(1493) : 761-772.
- SAUNDERS-HASTINGS, P. R. & D. KREWSKI (2016). Reviewing the history of pandemic influenza : understanding patterns of emergence and transmission. *Pathogens*. **5**(4) : 66.

- SCHLIPPE JUSTICIA, L., M. MAYER, R. SHINE, C. SHILTON & G. P. BROWN (2022). Divergence in host-parasite interactions during the cane toad's invasion of Australia. *Ecology and Evolution*. **12**(8) : e9220.
- SCHMID, B. V., M. JESSE, L. WILSCHUT, H. VILJUGREIN & J. HEESTERBEEK (2012). Local persistence and extinction of plague in a metapopulation of great gerbil burrows, Kazakhstan. *Epidemics*. **4**(4) : 211-218.
- SCHMID-HEMPEL, P. (2009). Immune defence, parasite evasion strategies and their relevance for 'macroscopic phenomena'such as virulence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences.* **364**(1513) : 85-98.
- SCHMID-HEMPEL, P. (2021). Evolutionary parasitology : the integrated study of infections, immunology, ecology, and genetics. Oxford University Press.
- SEABLOOM, E. W. et al. (2015). The community ecology of pathogens : coinfection, coexistence and community composition. *Ecology letters*. **18**(4) : 401-415.
- SHEEHAN, G., G. FARRELL & K. KAVANAGH (2020). Immune priming : the secret weapon of the insect world. *Virulence*. **11**(1) : 238-246.
- SHIGESADA, N. (1997). Biological Invasions : Theory and Practice. T. 205. Oxford University Press.
- SHINE, R., G. P. BROWN & B. L. PHILLIPS (2011). An evolutionary process that assembles phenotypes through space rather than through time. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **108**(14) : 5708-5711.
- SHIREY, K. A. et al. (2019). Influenza "trains" the host for enhanced susceptibility to secondary bacterial infection. *MBio.* **10**(3) : 10-1128.
- SINGH, P. (2023). « Trade-offs between host defense mechanisms : impacts on evolutionary and coevolutionary dynamics of host-parasite interactions ». Thèse de doct. University of Sheffield.
- SLATKIN, M. (1974). Competition and regional coexistence. *Ecology*. **55**(1) : 128-134.
- SMITH, J. M. (1964). Group selection and kin selection. *Nature*. **201**(4924) : 1145-1147.
- SOBOL, I. (1993). Sensitivity estimates for nonlinear mathematical models. *Math. Model. Comput. Exp.* **1** : 407.
- SOFONEA, M. T., L. ALDAKAK, L. V. BOULLOSA & S. ALIZON (2018). Can Ebola virus evolve to be less virulent in humans? *Journal of evolutionary biology*. **31**(3) : 382-392.
- STROGATZ, S. H. (2018). Nonlinear dynamics and chaos : with applications to physics, biology, chemistry, and engineering. CRC press.
- SULLIVAN, Z. A., E. B. WONG, T. NDUNG'U, V. O. KASPROWICZ & W. R. BISHAI (2015). Latent and active tuberculosis infection increase immune activation in individuals co-infected with HIV. *EBioMedicine*. 2(4): 334-340. DOI: 10.1016/ j.ebiom.2015.03.005.

- SUSI, H., B. BARRÈS, P. F. VALE & A.-L. LAINE (2015a). Co-infection alters population dynamics of infectious disease. *Nature communications*. **6**(1) : 5975.
- SUSI, H., P. F. VALE & A.-L. LAINE (2015b). Host genotype and coinfection modify the relationship of within and between host transmission. *The American Naturalist.* **186**(2) : 252-263. DOI : 10.1086/682069.
- SVENNUNGSEN, T. O. & E. KISDI (2009). Evolutionary branching of virulence in a single-infection model. *Journal of theoretical biology*. **257**(3) : 408-418.
- SZŰCS, M., M. VAHSEN, B. MELBOURNE, C. HOOVER, C. WEISS-LEHMAN & R. HUFBAUER (2017). Rapid adaptive evolution in novel environments acts as an architect of population range expansion. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* **114**(51) : 13501-13506.
- TAYLOR, P. D. & S. A. FRANK (1996). How to make a kin selection model. *Journal* of theoretical biology. **180**(1): 27-37.
- TAYLOR, T. B. & A. BUCKLING (2011). Selection experiments reveal trade-offs between swimming and twitching motilities in Pseudomonas aeruginosa. *Evolution*. **65**(11) : 3060-3069.
- THÈVES, C., E. CRUBÉZY & P. BIAGINI (2016). History of smallpox and its spread in human populations. *Paleomicrobiology of Humans* : 161-172.
- THOMAS, F., A. SCHMIDT-RHAESA, G. MARTIN, C. MANU, P. DURAND & F. RENAUD (2002). Do hairworms (Nematomorpha) manipulate the water seeking behaviour of their terrestrial hosts? *Journal of Evolutionary Biology*. **15**(3): 356-361.
- TIDBURY, H. J., A. BEST & M. BOOTS (2012). The epidemiological consequences of immune priming. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*. **279**(1746) : 4505-4512.
- TILMAN, D. (1994). Competition and biodiversity in spatially structured habitats. *Ecology*. **75**(1): 2-16. DOI: 10.2307/1939377.
- TRAPPES, R. (2021). Defining the niche for niche construction : evolutionary and ecological niches. *Biology & Philosophy*. **36**(3) : 31.
- TRAULSEN, A. & M. A. NOWAK (2006). Evolution of cooperation by multilevel selection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **103**(29) : 10952-10955.
- TRILLA Antoni, G. & C. DAER (2008). The 1918 "spanish flu" in spain. *Clinical infectious diseases*. **47**(5): 668-673.
- VAN DEN DRIESSCHE, P. & J. WATMOUGH (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*. **180**(1-2) : 29-48.
- VAN VUREN, D. (1996). Ectoparasites, fitness, and social behaviour of yellowbellied marmots. *Ethology*. **102**(4) : 686-694.
- Van BAALEN, M. (1998). Coevolution of recovery ability and virulence. *Procee*dings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences. 265(1393) : 317-325. DOI : 10.1098/rspb.1998.0298.

- Van BAALEN, M. & D. A. RAND (1998). The unit of selection in viscous populations and the evolution of altruism. *Journal of theoretical biology*. **193**(4) : 631-648.
- Van BAALEN, M. & M. W. SABELIS (1995a). The dynamics of multiple infection and the evolution of virulence. *The American Naturalist*. **146**(6) : 881-910. DOI: 10.1086/590958.
- Van BAALEN, M. & M. W. SABELIS (1995b). The milker-killer dilemma in spatially structured predator-prey interactions. *Oikos* : 391-400.
- VEIGA-MALTA, I., M. DUARTE, M. DINIS, D. TAVARES, A. VIDEIRA & P. FERREIRA (2004). Enolase from Streptococcus sobrinus is an immunosuppressive protein. *Cellular microbiology*. 6(1): 79-88.
- VELLEND, M. (2010). Conceptual synthesis in community ecology. *The Quarterly review of biology*. **85**(2) : 183-206.
- VESPIGNANI, A. et al. (2020). Modelling covid-19. *Nature Reviews Physics*. **2**(6) : 279-281.
- VISHER, E. et al. (2021). The three Ts of virulence evolution during zoonotic emergence. *Proceedings of the Royal Society B.* **288**(1956) : 20210900.
- WAKANO, J. Y. & Y. IWASA (2013). Evolutionary branching in a finite population : deterministic branching vs. stochastic branching. *Genetics*. **193**(1) : 229-241.
- WEBSTER, J., C. GOWER & L. BLAIR (2004). Do hosts and parasites coevolve? Empirical support from the Schistosoma system. *the american naturalist*. **164**(S5) : S33-S51. DOI : 10.1086/424607.
- WEI, W. & S. M. KRONE (2005). Spatial invasion by a mutant pathogen. *Journal of theoretical biology*. **236**(3) : 335-348.
- WEILER, J. et al. (2020). Among-strain variation in resistance of Paramecium caudatum to the endonuclear parasite Holospora undulata : Geographic and lineage-specific patterns. *Frontiers in Microbiology*. **11** : 603046.
- WEISS-LEHMAN, C., R. A. HUFBAUER & B. A. MELBOURNE (2017). Rapid trait evolution drives increased speed and variance in experimental range expansions. *Nature communications*. **8**(1) : 14303.
- WHO(s.d.[a]).https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/plague. Accès le : 2024-09-29.
- WHO (s. d.[b]). https://www.who.int/data/gho/indicator-metadataregistry/imr-details/16. Accès le: 2024-09-29.
- WICHTERMAN, R. (2012). The biology of Paramecium. Springer science & business media.
- WILD, G., A. GARDNER & S. A. WEST (2009). Adaptation and the evolution of parasite virulence in a connected world. *Nature*. **459**(7249) : 983-986.
- WILSCHUT, L. I. et al. (2015). Spatial distribution patterns of plague hosts : point pattern analysis of the burrows of great gerbils in Kazakhstan. *Journal of Biogeography*. **42**(7) : 1281-1292.
- WILSON, D. S. (1976). Evolution on the level of communities. *Science*. **192**(4246) : 1358-1360.

- WILSON, D. S. (1992). Complex interactions in metacommunities, with implications for biodiversity and higher levels of selection. *Ecology*. **73**(6) : 1984-2000.
- WRIGHT, S. (1931). Evolution in Mendelian populations. *Genetics*. 16(2): 97.
- YU, D. W. & H. B. WILSON (2001). The competition-colonization trade-off is dead;
   long live the competition-colonization trade-off. *The American Naturalist*. **158**(1): 49-63.
- ZILIO, G., J. N. DESHPANDE, A. B. DUNCAN, E. A. FRONHOFER & O. KALTZ (2024). Dispersal evolution and eco-evolutionary dynamics in antagonistic species interactions. *Trends in Ecology & Evolution*.
- ZILIO, G., S. KRENEK, C. GOUGAT-BARBERA, E. A. FRONHOFER & O. KALTZ (2023a). Predicting evolution in experimental range expansions of an aquatic model system. *Evolution Letters*. **7**(3) : 121-131.
- ZILIO, G., L. S. NØRGAARD, C. GOUGAT-BARBERA, M. D. HALL, E. A. FRONHOFER
  & O. KALTZ (2023). Travelling with a parasite : the evolution of resistance and dispersal syndromes during experimental range expansion. *Proceedings of the Royal Society B.* 290(1990) : 20221966. DOI : https://doi.org/10.1098/rspb.2022.1966.
- ZILIO, G. et al. (2021). Parasitism and host dispersal plasticity in an aquatic model system. *Journal of Evolutionary Biology*. **34**(8) : 1316-1325.



**Titre :** Dynamiques éco-évolutives des interactions hôte-parasite dans des environnements spatialement structurés.

**Mots clés :** Epidémiologie évolutive, métapopulations, interactions hôteparasite, virulence, dynamique adaptative

**Résumé :** Pourquoi les parasites font-ils plus ou moins de de mal à leurs hôtes? Qu'est-ce qui détermine le fait que certaines épidémies deviennent pandémiques, quand d'autres restent localisées? S'il est notoire que les parasites et les maladies infectieuses constituent des ennemis de longue date de l'Humanité, comprendre leurs dynamigues d'émergence, de propagation et d'évolution constitue un levier important pour la gestion des épidémies (animales ou végétales) par des politiques publiques. Parmi tous les facteurs environnementaux qui faconnent les dynamiques de propagation et d'évolution des parasites, la structure spatiale apparaît comme un facteur clé. La thèse cherche à apporter des éléments de réponse à ces questions au moyen de modèles théoriques d'évolution et de coévolution des hôtes et de leurs parasites dans des populations structurées dans l'espace. Les modèles ainsi développés décrivent des populations soumises à des niveaux d'organisation hiérarchisés et mettent en lumière les pressions de sélection s'exercant à chacun de ces niveaux. Ces pressions de sélection agissent dans des directions contradictoires,

et favorisent la persistance des parasites dans des environnements ou les contacts entre individus ou populations sont fortement limités. En revanche, lorsque les interactions entre populations s'intensifient. la sélection favorise alors la compétition locale, faisant émerger des parasites généralement plus virulents. Par ailleurs, les modèles de la thèse identifient que la sélection vers des prévalences localement élevées favorisent la propagation de nouvelles souches parasitaires à des échelles plus larges, ce qui semble confirmé par des résultats expérimentaux.

Les modèles développés au cours de la thèse se veulent très généraux, et devraient être facilement adaptables à une diversité de systèmes réels. Toutefois, les prédictions réalisées reponsent sur des hypothèses spécifigues, notamment sur la considérations de réseaux de populations pleinement connectés, ce qui en facilite le traitement mathématique. La considération de réseaux réalistes et d'interactions spécifiques à des systèmes biologiques documentés permettrait à terme de formuler des prédictions plus fines, et de quantifier l'impact de mesures d'intervention dans des populations réelles.

**Title :** Eco-evolutionary dynamics of host-parasite interactions in spatially structured environments.

**Keywords :** Evolutionary epidemiology, metapopulations, host-parasite interactions, virulence, adaptive dynamics

**Abstract :** Why do parasites cause more or less harm to their hosts? Why some epidemics become pandemics while others remain localized? It is well known that parasites and infectious diseases are long-standing enemies of humanity, and understanding their dynamics of emergence, spread, and evolution is a key lever for managing epidemics (whether animal or plant) through public policies. Among all the environmental factors that shape the dynamics of parasite spread and evolution, spatial structure appears to be a key factor. The thesis seeks to provide some answers to these questions through the development of theoretical models studying the evolution and coevolution of hosts and parasites in spatially structured populations. The models developed describe populations subject to hierarchical levels of organization and highlight the selection pressures acting at each of these levels. These selection pressures may act in contradictory directions, favoring the

persistence of parasites in environments where contact between individuals or populations is highly restricted. However, when interactions between populations intensify, selection favors local competition, generally leading to the emergence of more virulent parasites. Furthermore, the models in the thesis identify that selection towards locally high prevalences promotes the spread of new parasitic strains at broader scales, which is supported by experimental studies.

The models developed in this thesis are built in the scope of generality and should be easily adaptable to a variety of real-world systems. However, the predictions made rely on specific assumptions, notably the consideration of fully connected population networks, which simplifies their mathematical treatment. Considering more realistic networks and interactions specific to documented biological systems would ultimately allow for more refined predictions and help quantify the impact of intervention measures in real populations.

Université de Lille CIIL 1, rue du Professeur Calmette - Campus de l'Institut Pasteur de Lille 59019 LILLE Cedex