

UNIVERSITÉ MONTPELLIER II

# THÈSE

Présentée pour obtenir le Diplôme de Doctorat

**Formation Doctorale:** Évolution, Écologie, Ressources Génétiques, Paléontologie

**École Doctorale:** Systèmes Intégrés en Biologie, Agronomie, Géosciences,  
Hydrosciences, Environnement

## Complexité des écosystèmes, dynamique de la diversité biologique et maladies infectieuses

Une introduction à l'« épidémiologie des  
communautés »

par

**Benjamin ROCHE**

Soutenue le 27 juin 2008 devant le jury composé de :

|                       |  |                    |
|-----------------------|--|--------------------|
| Stéphane DE LA ROCQUE | Chargé de Mission, Food and Agriculture Organization, Rome | Examineur          |
| Andrew P. DOBSON      | Professeur, Université de Princeton, Princeton             | Rapporteur         |
| Jean-François GUÉGAN  | Directeur de Recherche, IRD et EHESP, Montpellier          | Directeur de thèse |
| Christian LANNOU      | Directeur de Recherche, INRA, Jouy-en-Josas                | Rapporteur         |
| Denis ZMIROU-NAVIER   | Professeur, Université de Nancy et EHESP, Nancy            | Examineur          |



# Table des matières

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Introduction</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1      | L'écosystème des espèces de parasites . . . . .   | 2         |
| 1.1.1    | Qu'est ce qu'une communauté écologique? . . . . .   | 4         |
| 1.1.2    | Qu'est ce qu'un biotope? . . . . .  | 4         |
| 1.1.3    | Les communautés de parasites . . . . .  | 5         |
| 1.2      | Objectifs et plan de la thèse . . . . .   | 5         |
| 1.3      | La démarche utilisée . . . . .  | 6         |
| <br>     |   |           |
| <b>I</b> | <b>Transmission d'un agent pathogène dans les communautés d'espèces hôtes</b>                                       | <b>11</b> |
| <br>     |   |           |
| <b>2</b> | <b>Les communautés d'espèces hôtes et le parasitisme</b>  | <b>13</b> |
| 2.1      | Comment la présence de plusieurs espèces hôtes modifie la transmission d'un parasite . . . . .                      | 13        |
| 2.1.1    | Les modalités d'ajouts d'espèces dans une communauté  | 14        |
| 2.1.2    | Les infections à transmission densité-dépendante . . . .  | 14        |
| 2.1.3    | Les infections à transmission fréquence-dépendante . .  | 15        |
|          | Première condition de l'effet de dilution . . . . .   | 17        |
|          | Deuxième condition de l'effet de dilution . . . . .   | 19        |
|          | Troisième condition de l'effet de dilution . . . . .  | 19        |
|          | Quatrième condition de l'effet de dilution . . . . .  | 19        |
| 2.1.4    | L'ajout additif d'espèces hôtes et ses conséquences pour la transmission d'un parasite : le cadre théorique . . . . | 20        |
| 2.1.5    | L'ajout additif et substituf d'espèces hôtes et ses conséquences pour la transmission d'un parasite . . . . .       | 23        |
| 2.2      | Prendre en compte le contexte communautaire . . . . .   | 24        |
| 2.2.1    | Cadre épidémiologique pour une espèce $i$ . . . . .   | 25        |
|          | Modélisation des maladies à transmission directe . . . .  | 26        |
|          | Modélisation des maladies à transmission vectorielle . .  | 26        |
| 2.2.2    | Passage à l'échelle communautaire . . . . .   | 27        |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
|          | Structure des communautés . . . . .  | 27        |
|          | Paramètres démographiques des espèces estimés à partir de la masse corporelle moyenne . . . . .                  | 29        |
| 2.2.3    | Impact des caractéristiques de communautés sur la dynamique des maladies infectieuses . . . . .                  | 30        |
|          | Impact de la distribution des paramètres démographiques des espèces hôtes . . . . .                              | 31        |
|          | Impact de la structure des communautés d'espèces . . . . .   | 34        |
|          | Impact de la distribution des fréquences de susceptibilités . . . . .  | 39        |
|          | Impact de la distribution des contacts entre espèces hôtes . . . . .   | 40        |
|          | Est-ce que la théorie est confortée par les données ? . . . . .  | 44        |
| 2.3      | Discussion. La nécessité d'une approche d'écologie des communautés en épidémiologie . . . . .                    | 47        |
| <b>3</b> | <b>Les réseaux écologiques et le parasitisme</b>   | <b>49</b> |
| 3.1      | Les interactions inter-spécifiques dans les communautés . . . . .  | 49        |
| 3.2      | Comment les parasites influencent les réseaux écologiques ? . . . . .  | 53        |
| 3.2.1    | Les observations de terrains . . . . .   | 54        |
| 3.2.2    | Le formalisme théorique . . . . .  | 58        |
| 3.3      | Comment les réseaux écologiques influencent la transmission des parasites ? . . . . .                            | 61        |
| 3.3.1    | Transmission de <i>Mycobacterium ulcerans</i> dans les réseaux écologiques . . . . .                             | 62        |
|          | Démarche utilisée . . . . .  | 63        |
|          | Données . . . . .  | 63        |
|          | Modélisation épidémiologique . . . . .   | 64        |
|          | Résultat de l'optimisation des modèles . . . . .   | 68        |
|          | Analyse de l'aspect "communauté" de la transmission de <i>Mycobacterium ulcerans</i> . . . . .                   | 69        |
|          | Comment les taxa peuvent être "clés de voûte" pour la transmission d'un parasite ? . . . . .                     | 72        |
|          | Discussion sur la transmission de <i>Mycobacterium ulcerans</i> . . . . .  | 75        |
| 3.4      | Discussion . . . . .   | 76        |
| <b>4</b> | <b>Comprendre l'importance des traits d'histoire de vie hôtes dans les maladies à transmission multi-espèces</b> | <b>79</b> |
| 4.1      | Comment l'écologie influence la transmission des maladies multi-hôtes ? . . . . .                                | 79        |
| 4.2      | Le cas de la fièvre du Nil occidental . . . . .  | 83        |
| 4.2.1    | Démarche de l'étude . . . . .  | 84        |

|       |                                       |    |
|-------|---------------------------------------|----|
| 4.2.2 | Données . . . . .                     | 85 |
| 4.2.3 | Analyse statistique . . . . .         | 88 |
| 4.2.4 | Résultats : oiseaux captifs . . . . . | 89 |
| 4.2.5 | Résultats : oiseaux libres . . . . .  | 91 |
| 4.3   | Discussion . . . . .                  | 95 |

## II Transmission d'un agent pathogène dans une communauté d'espèces hôtes distribuée spatialement : le cas des maladies vectorielles 98

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| <b>5</b> | <b>Modélisation spatiale d'une maladie vectorielle avec un large spectre d'espèces hôtes</b>            | <b>100</b> |
| 5.1      | L'importance du contexte spatial . . . . .  | 100        |
| 5.2      | Les différents types de modèles spatiaux . . . . .  | 102        |
| 5.2.1    | Modèle reposant sur la théorie des réseaux . . . . .  | 102        |
| 5.2.2    | Théorie des métapopulations . . . . .   | 104        |
| 5.2.3    | Modèle de type réaction-diffusion . . . . .   | 105        |
| 5.2.4    | Système multi-agents . . . . .  | 105        |
| 5.3      | Vers une standardisation des modèles spatiaux de transmission des maladies vectorielles . . . . .       | 107        |
| 5.4      | Philosophie du modèle . . . . .   | 107        |
| 5.5      | Composants du modèle . . . . .  | 110        |
| 5.5.1    | Classe Parasite . . . . .   | 111        |
| 5.5.2    | Classe Hôte . . . . .   | 112        |
| 5.5.3    | Classe Modèle . . . . .   | 113        |
| 5.6      | Interactions dynamiques entre les objets . . . . .  | 113        |
| 5.6.1    | La classe "Hôte" avec la classe "Modèle" : opération de déplacement . . . . .                           | 114        |
| 5.6.2    | La classe "Hôte" avec la classe "Parasite" : opération d'infection . . . . .                            | 115        |
| 5.6.3    | La classe "Hôte" avec elle-même : opérations de naissance et de décès . . . . .                         | 116        |
| 5.6.4    | Algorithme principal . . . . .  | 117        |
| 5.6.5    | Chargement des fichiers . . . . .   | 119        |
| 5.7      | Pour aller plus loin : Adaptation du modèle à de nouveaux systèmes et de nouvelles recherches . . . . . | 120        |
| 5.7.1    | Intégration des données d'un Système d'Informations Géographiques . . . . .                             | 120        |
| 5.7.2    | Simulations intensives : parallélisation du modèle . . . . .  | 121        |
| 5.7.3    | Intégration de la dynamique évolutive . . . . .   | 124        |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 5.8        | Discussion et perspectives . . . . .  | 124        |
| <b>6</b>   | <b>Influence du contexte spatial sur la dynamique spatio-temporelle des parasites à transmission vectorielle</b>                        | <b>128</b> |
| 6.1        | Quelle est l'influence de la dimension spatiale pour la transmission d'un parasite? . . . . .   | 128        |
| 6.1.1      | Influence de la capacité de déplacement des individus . . . . .   | 129        |
| 6.1.2      | Importance de l'ajout d'espèces réservoirs . . . . .  | 133        |
| 6.2        | Pourquoi la distribution spatiale des espèces hôtes peut influencer la transmission des parasites à transmission vectorielle? . . . . . | 133        |
| 6.3        | Comment la distribution spatiale des espèces influence la transmission? . . . . .   | 135        |
| 6.4        | Prédictibilité : le concept du chaos . . . . .  | 137        |
| 6.5        | Impact sur la prédictibilité . . . . .  | 141        |
| 6.5.1      | Distribution spatiale des espèces hôtes . . . . .   | 141        |
| 6.5.2      | Impact des paramètres spatiaux . . . . .  | 142        |
| 6.6        | Mise en évidence d'une structure spatio-temporelle . . . . .  | 144        |
| 6.7        | Le rôle de la richesse spécifique sur la prédictibilité de la dynamique spatio-temporelle . . . . .                                     | 147        |
| 6.8        | Discussion . . . . .  | 150        |
| <b>III</b> | <b>Interactions entre différentes espèces de pathogènes</b>   | <b>154</b> |
| <b>7</b>   | <b>Point de vue sur les interactions entre espèces de pathogènes et nouvelles perspectives de recherches</b>                            | <b>156</b> |
| 7.1        | Les interactions entre espèces de parasites . . . . .   | 157        |
| 7.1.1      | Le cas spécifique du VIH . . . . .  | 158        |
| 7.1.2      | L'interaction par le système immunitaire hôte . . . . .   | 159        |
| 7.1.3      | Compétition entre espèces de parasites pour leurs ressources . . . . .  | 161        |
| 7.2        | Les perspectives de recherche sur les interactions entre parasites . . . . .  | 162        |
| 7.2.1      | Analyse de l'équilibre entre les voies immunitaires dans les populations hôtes . . . . .  | 164        |
| 7.2.2      | Pour une définition de "virulence communautaire" . . . . .  | 167        |
| <b>IV</b>  | <b>Conclusion</b>   | <b>168</b> |
| <b>8</b>   | <b>Conclusion</b>   | <b>170</b> |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 8.1   | Les principaux résultats de cette thèse . . . . .   | 170 |
| 8.2   | Prise en compte de la complexité des systèmes épidémiologiques  | 172 |
| 8.2.1 | Comment prendre en compte cette complexité . . . . .  | 173 |
| 8.3   | Perspectives . . . . .  | 174 |
| 8.3.1 | Approfondir l'étude de l'influence de chacune des com-<br>posantes de l'écosystème des parasites . . . . .  | 174 |
|       | Communauté d'espèces hôtes : Approche dynamique .   | 174 |
|       | Réseaux écologiques entre espèces hôtes : Approche dy-<br>namique . . . . .                                 | 174 |
|       | Traits d'histoire de vie hôtes : Approche vectorielle . .   | 175 |
| 8.3.2 | Prendre en compte l'ensemble les influences récipro-<br>ques entre l'écosystème et les parasites . . . . .  | 175 |
|       | Influence réciproque entre la structure des communautés<br>d'hôtes et les parasites . . . . .               | 175 |
|       | Influence réciproque entre les traits d'histoire de vie<br>hôtes et la transmission des parasites . . . . . | 176 |
| 8.3.3 | La structure spatio-temporelle des maladies de la faune<br>sauvage . . . . .                                | 176 |

# Table des figures

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.1  | Différentes composantes de l'écosystème d'un parasite . . . . .  | 3  |
| 1.2  | Sujets abordés durant cette thèse . . . . .  | 7  |
| 1.3  | Résultats pour l'estimation du modèle de la grippe aviaire en Camargue . . . . .   | 9  |
| 2.1  | Effet de dilution proposé par Richard Ostfeld et ses collaborateurs . . . . .  | 18 |
| 2.2  | Résultats théoriques sur la transmission fréquence dépendante ou densité dépendante d'un agent infectieux . . . . .  | 23 |
| 2.3  | Exemples de distribution des abondances dans les communautés animales . . . . .  | 29 |
| 2.4  | Schématisation des paramètres épidémiques étudiés . . . . .  | 32 |
| 2.5  | Illustration de la relation entre la distribution des masses corporelles moyennes des espèces de réservoirs et de la persistance des infections à transmission directe . . . . .     | 33 |
| 2.6  | Illustration de la relation entre la distribution des masses corporelles moyennes des espèces de réservoirs et de la persistance des infections à transmission vectorielle . . . . . | 34 |
| 2.7  | Relation entre les caractéristiques des communautés d'hôtes et l'intensité de la transmission du parasite. . . . .   | 36 |
| 2.8  | Illustration du concept de capacité de dilution . . . . .  | 38 |
| 2.9  | Relation entre la distribution des fréquences de susceptibilités de la communauté de réservoirs et la prévalence maximale des infections à transmission directe . . . . .            | 40 |
| 2.10 | Relation entre la distribution des fréquences de susceptibilités de la communauté de vecteurs et la prévalence maximale dans cette même communauté . . . . .                         | 41 |
| 2.11 | Relation entre la distribution des fréquences de susceptibilités de la communauté de réservoirs et la prévalence maximale dans la communautés de vecteurs . . . . .                  | 42 |
| 2.12 | Impact du schéma de contacts entre espèces au sein d'une communauté d'hôtes sur la transmission d'un agent pathogène   | 43 |



|      |   |     |
|------|---|-----|
| 2.13 | Exemples épidémiologiques provenant de situations épidémiologiques réelles dans des communautés animales . . . . .  | 46  |
| 2.14 | Effets antagonistes de la richesse spécifique sur les maladies vectorielles . . . . .   | 48  |
| 3.1  | Richesse spécifique en parasites et résilience de la communauté d'hôtes . . . . .   | 56  |
| 3.2  | Exemple de compétition indirecte induite par un parasite. . .   | 58  |
| 3.3  | Résultats théoriques concernant la modification de la compétition entre deux espèces partageant le même parasite . . . . .  | 60  |
| 3.4  | Hypothèses de transmission de <i>Mycobacterium ulcerans</i> dans les systèmes limniques . . . . .   | 64  |
| 3.5  | Résultats de l'optimisation des différents modèles de transmission de <i>Mycobacterium ulcerans</i> . . . . .   | 69  |
| 3.6  | Concept de stabilité de la transmission de l'infection . . . . .  | 70  |
| 3.7  | Stabilité de la transmission du pathogène calculée pour chaque communauté de taxa en fonction de la complexité du réseau de transmission du parasite . . . . .  | 72  |
| 3.8  | Propriété de clé de voûte des différents taxa pour la transmission de <i>Mycobacterium ulcerans</i> . . . . .   | 74  |
| 3.9  | Association gagnant-gagnant entre les parasites et les espèces qui leur servent d'hôtes . . . . .   | 77  |
| 4.1  | Illustration de l'influence de traits d'histoire de vie des espèces hôtes pour la transmission à l'homme de la fièvre du Nil occidental . . . . .   | 82  |
| 4.2  | Démarche de l'analyse sur la fièvre du Nil occidental aux États-Unis . . . . .  | 86  |
| 4.3  | Illustration des différents traits d'histoire de vie favorisant une plus forte exposition aux vecteurs infectés par le virus du Nil occidental aux États-Unis . . . . .   | 93  |
| 4.4  | Illustration des traits d'histoire de vie ne relevant pas d'une augmentation directe de l'exposition aux moustiques infectés et influençant de façon significative la séroprévalence du virus du Nil occidental . . . . . | 94  |
| 4.5  | Application des deux modèles statistiques sur les espèces d'oiseaux présentes en Camargue . . . . .   | 97  |
| 5.1  | Types de modélisation spatiale, classées de l'échelle la plus globale à l'échelle la plus locale suivant leur utilisation en épidémiologie . . . . .  | 103 |

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 5.2 | Fonctionnement conceptuel du modèle pour les agents pathogènes à transmission vectorielle en environnement hétérogène  | 109 |
| 5.3 | Modélisation UML statique du modèle spatial pour les parasites à transmission vectorielle . . . . .  | 111 |
| 5.4 | Schématisation de l'intégration d'informations provenant d'un Système d'Intégration Géographique dans le modèle multi-agents   | 121 |
| 5.5 | Version parallélisée du modèle spatial pour les agents pathogènes à transmission vectorielle . . . . .   | 123 |
| 5.6 | Schématisation de la prise en compte de la dynamique (co-) évolutive entre le parasite et l'hôte . . . . .   | 125 |
| 6.1 | Intensité de la transmission de l'agent pathogène dans un environnement homogène en fonction des paramètres relevant uniquement du contexte spatial . . . . .  | 131 |
| 6.2 | Schématisation du seuil dans la capacité de déplacement des individus vecteurs pour atteindre une intensité maximale de la transmission du parasite . . . . .  | 132 |
| 6.3 | Impact de l'ajout d'une espèce de réservoir faiblement susceptible sur l'intensité de la transmission d'un agent pathogène à transmission vectorielle . . . . .  | 134 |
| 6.4 | Effets de la dimension fractale $H$ et du nombre d'habitats sur la dynamique temporelle d'infection . . . . .  | 137 |
| 6.5 | Schématisation de la notion de chaos et du calcul de l'exposant de Lyapunov, temporel ou spatio-temporel . . . . .   | 140 |
| 6.6 | Exposant spatio-temporel de Lyapunov $\lambda_s(d)$ en fonction des principaux paramètres relevant du contexte spatial . . . . .   | 143 |
| 6.7 | Schématisation de l'impact des paramètres relevant du contexte spatial sur l'exposant spatio-temporel de Lyapunov . . . . .  | 145 |
| 6.8 | Relation entre la dimension fractale du paysage, la tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitats, et le coefficient de <i>clustering</i> du réseau caractérisant l'influence, du point de vue de la transmission de l'infection, entre les habitats . . . . . | 148 |
| 6.9 | Évolution de l'exposant spatio-temporel de Lyapunov $\lambda_s(d)$ en fonction de l'augmentation de la richesse spécifique de la communauté d'espèce de vecteurs et de la communauté d'espèce de réservoirs . . . . .  | 149 |
| 7.1 | Schématisation du système immunitaire des vertébrés . . . . .  | 160 |
| 7.2 | Schématisation de l'interaction entre espèces de parasites au niveau populationnel . . . . .   | 163 |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 7.3 | Conséquences à des échelles spatiales supérieures des interactions entre les parasites à l'échelle intra-hôte . . . . .   | 164 |
| 7.4 | Exemple de retour à l'équilibre après l'émergence d'un agent pathogène dans une communauté d'espèces de parasites . . . . | 166 |

# Liste des tableaux

|     |  |     |
|-----|--|-----|
| 2.1 | Effet de l'ajout d'espèces hôtes faiblement susceptibles à transmettre un parasite sur la transmission locale d'un agent pathogène . . . . .   | 24  |
| 3.1 | Table des interactions possibles entre espèces . . . . .   | 50  |
| 4.1 | Résultats de la modélisation statistique entre la séroprévalence des espèces d'oiseaux réservoir du virus du Nil occidental, et les 12 traits d'histoire de vie retenus dans notre analyse . . . . | 92  |
| 5.1 | Tableau des paramètres principaux utilisés dans le modèle spatial de transmission vectorielle d'agents pathogènes . . . . .  | 119 |

## Résumé :

Les maladies infectieuses représentent aujourd'hui un grave problème de santé publique. Les agents pathogènes qui provoquent ces maladies proviennent majoritairement de la faune sauvage, et la compréhension de leur transmission ne peut se faire sans considérer l'écosystème dans lequel ces parasites circulent.

Au cours de cette thèse, nous montrons comment les différentes composantes de l'écosystème d'un parasite peuvent influencer sa transmission. Pour cela, nous appliquons les concepts de l'écologie des communautés à l'épidémiologie. Nous analysons comment la structure de ces communautés d'espèces hôtes, les relations écologiques liant les espèces entre elles ainsi que leur traits d'histoire de vie peuvent influencer la circulation d'un agent parasitaire dans son environnement. Après avoir développé un modèle générique pour des infections transmises par des insectes vecteurs en contexte d'environnement hétérogène, nous montrons comment la distribution spatiale des espèces hôtes peut modifier les caractéristiques générales de la circulation d'agents pathogènes. Nous discutons enfin, d'une meilleure prise en compte des interactions écologiques entre les espèces de parasites elles-mêmes et de leur importance en terme de santé publique.

Nous concluons sur la nécessité d'avoir une approche plus globale en épidémiologie pour étudier la transmission de ces pathogènes, et nous esquissons quelques pistes de réflexion pour ce faire.

*Mots clés : Épidémiologie des communautés, maladies infectieuses, écologie des communautés, dynamique des écosystèmes, biodiversité, modélisation multi-agents, modélisation mathématique*

## Summary :

Infectious disease represents a critical problem for human well-being today. These diseases are caused by pathogen agents which are mainly originating from wildlife, and their understanding cannot be done without considering the whole ecosystem in which they are involved.

During this PhD thesis dissertation, we show how the different components of parasite ecosystem can influence disease agent transmission. To do that, we have apply the concepts issued from community ecology and to the field of epidemiology. We analyse how the structure of species communities, the ecological relationships between species and the links that connect them to each other and their life history traits can impact on parasite transmission within the environment. After developing a generic model for vector-borne diseases in wildlife living in an heterogeneous environment, we show how the spatial distribution of host reservoir and vector species can affect the general characteristics of pathogen transmission. At last, we discuss on a better consideration of ecological litteracies in epidemiology, and their importance in public human health.

We conclude on the necessity to conduct a more global approach in epidemiology to study the transmission of these pathogens in wildlife, and we outline new avenues of research.

*Keywords : Community epididemiology, infectious diseases, community ecology, ecosystems dynamics, biodiversity, multi-agent modeling, mathematical modeling*

# Synopsis des publications et principales communications internationales

## Publications internationales :

Lebarbenchon C., Van Der Werf S., Thomas F., Aubin J.T., Azebi S., Cuvelier F., Jeannin P., Roca V., Chang C.-M., Kayser Y., **Roche B.**, Guégan J.F., Renaud F., and Gauthier-Clerc M. (2007) Absence of detection of highly pathogenic H5N1 in migratory waterfowl in southern France in 2005-2006. *Infection, Genetics and Evolution*, 7 : 604-608.

**Roche B.**, Lebarbenchon C., Gauthier-Clerc M., Chang C.M., Thomas F., Renaud F., van der Werf S., and Guégan J.F. Avian influenza dynamics in wild birds are driven by water-borne transmission. En deuxième révision à *Proceedings of the Royal Society of London, Biological Sciences*.

**Roche B.**, Guégan J.F., and Bousquet F. Multi-agent systems and vector-borne disease epidemiology. First step toward an integrative model. En révision à *BMC BioInformatics*.

Lefèvre T., **Roche B.**, Poulin R., Hurd H., Renaud F., and Thomas F. The art of manipulation : when host compensatory responses to infection meet parasite objectives. En révision à *Trends in Parasitology*.

**Roche B.** and Guégan J.F. Dynamical community epidemiology : A theoretical framework. Soumis à *Ecology*.

**Roche B.**, Real L.A., Bousquet F., and Guégan J.F. On the predictability of spatio-temporal dynamics of vector-borne diseases. Soumis à *Proceedings of the Royal Society of London, Biological Sciences*.

**Roche B.**, Gaidet N., Morand S., and Guégan J.F. Disentangling ecological factors and phylogenetic relationships for birds species susceptibility to West Nile Fever. Soumis à *Emerging Infectious Diseases*.

**Roche B.**, Benbow, M. E., Merritt R., Kimbirauskas R., McIntosh M., Small P. L. C., Williamson H., and Guégan J.F. Pathogen transmission through local food webs : The case study of *Mycobacterium ulcerans*. Soumis à *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

Choisy M., **Roche B.**, and Nacher M. Relationship between helminth and *Plasmodium* infections in human populations. En préparation.

**Roche B.**, Tran A., Gaidet N., Balança G., Baldet T., Vollot B., L'Ambert G., Balenghien T., Ivanès C., Schaffner F., and Guégan J.F. Impact of biological diversity on spatio-temporal dynamics of West Nile Fever in southern France. En préparation.

### Chapitres d'ouvrage et contributions scientifiques :

Franc A., Peyrard N., **Roche B.** (2008) Théorie des graphes et dynamique épidémique *In* Introduction à l'épidémiologie quantitative des maladies infectieuses et parasitaires (eds. Guégan J.F. et Choisy M. eds.). De Boeck Université, Collection Master (sous presse).

**Roche B.** et Guégan J.F. (2008) Épidémiologie des communautés : vers une nouvelle approche intégrative *In* Introduction à l'épidémiologie quantitative des maladies infectieuses et parasitaires (eds. Guégan J.F. et Choisy M. eds.). De Boeck Université, Collection Master (sous presse).

Roche B., Guégan J.-F., entre autres participants (2006) La biodiversité peut protéger des maladies. *In* Biodiversité Focus. CNRS, Paris, France.



### Conferences internationales :

**Roche B.**, Benbow, M. E., Merritt R., Kimbirauskas R., McIntosh M., Small P. L. C., Williamson H., and Guégan J.F. (2008) Modeling transmission of *Mycobacterium ulcerans* through local food webs. (2008) Annual meeting of World Health Organization Buruli Ulcer Initiative, 31 March - 2 April 2008, Geneva, International Conference Center, Switzerland. (Communication orale).

**Roche B.** and Guégan J.F. (2007) Avian influenza is water-borne transmitted. Workshop “Shared traits, extended phenotypes or GxGxE interactions”, 5 Décembre 2007, Paris, France (Communication orale).

**Roche B.** and Guégan J.F. (2007) Ecosystem dynamics may drive disease dynamics in wildlife. Seminar at NSF/NIH Fogarty Center, 27 Août 2007, Washington D.C., USA (Communication orale). Invité.

**Roche B.** and Guégan J.F. (2007) Community structure and composition : Implications for wildlife disease dynamics. ESA Annual meeting, 5-10 Août 2007, San Jose, USA (Communication orale).

**Roche B.** and Guégan J.-F. (2006) Spatial behavior of multi-host vector-borne diseases. Ecology and Evolution of Infectious Diseases, June 2006, Penn State, USA.

**Roche B.** and Guégan J.-F. (2006) Impact of community composition and structure on disease dynamics in wildlife. EcoHealth, September 2006, Madison, USA



*A mon père car il n'est plus là et parce que j'aimerais qu'il soit encore là,  
A mes enfants car ils ne sont pas encore là et parce que j'aimerais qu'ils  
soient déjà là,  
A ma femme, ma famille et mes amis parce que j'espère qu'ils seront toujours  
là...*



Être exhaustif pour des remerciements relève d'une douce utopie tant le nombre de personnes qui m'ont aidé et soutenu durant ces trois ans est important. Je vais quand même essayer ici de remercier les principales personnes sans qui, c'est sûr, ce travail de thèse n'aurait pas pu se faire.

Merci tout d'abord à Jean-François Guégan, mon directeur de thèse, pour sa disponibilité malgré son emploi du temps surchargé ainsi que pour le confort matériel et scientifique dans lequel il m'a permis d'évoluer tout au long de ces trois ans. Oser proposer un sujet de thèse en biologie à un ex-informaticien était une opération risquée qu'il a osé entreprendre.

Merci aux membres de mon jury de thèse, Pr Andy Dobson, Dr Christian Lannou, Dr Stéphane de la Rocque et Pr Denis Zmirou-Navier d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse et de m'avoir fait part de leurs commentaires pertinents.

Un grand merci aussi à Marc Choisy, mon co-encadrant de DEA, pour m'avoir initié à l'art difficile de la modélisation mathématique en épidémiologie.

Merci aux membres de mon comité de thèse, Michael Hochberg, François Bousquet, François Renaud, Eric Lambin et Alain Franc, pour avoir su recadrer le sujet de thèse à des moments où j'aurais pu m'égarer .

Merci à toutes les personnes qui, en plus de Marc Choisy et Jean-François Guégan, ont relu cette thèse et m'ont apporté leurs précieux et diplomatiques conseils dans cette période de stress : Hélène Broutin, Guillaume Constantin de Magny et Éric Elguero.

Merci à François Renaud et Michel Tibayrenc, les deux directeurs que le laboratoire GEMI ait connu, de m'avoir accueilli au sein de leur unité.

Merci à tous les membres du laboratoire Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses (GEMI UMR CNRS/IRD/UMI 2724) pour la bonne ambiance et leurs nombreuses pauses cafés.

Merci aux "squasheurs" du mardi midi pour leurs instants de défoulement intense : Yannis Michalakis, Sylvain Gandon, Thomas Lenormand, Emmanuel Douzery, Thierry Lefèvre et Franck Prugnolle.

Merci au Projet Emerging Diseases in a Changing European eNvironment (EDEN) pour leur soutien financier et à tous ses membres pour leurs discussions scientifiques.

Merci aux principaux collaborateurs, ainsi qu'aux autres collaborateurs trop nombreux pour que j'ose être exhaustif, avec qui j'ai pu travailler au cours de ces trois ans : Annelise Tran, Nicolas Gaidet, Gilles Balança, Camille Lebarbenchon, Michel Gauthier-Clerc, Thierry Lefèvre, Frédéric Thomas, Eric Benbow, Serge Morand, Leslie A. Real, Roman Biek, Scott Duke-Sylvester, François Bousquet.

Merci au Pr Leslie A. Real pour m'avoir accueilli durant un mois dans son laboratoire à l'université d'Emory dans lequel j'ai bénéficié d'une grande at-

tention et de discussions scientifiques passionnantes.

Merci au Pr Pejman Rohani pour m'accueillir durant deux ans en post-doctorat dans son laboratoire à l'université de Géorgie, à Athens.

Merci à tous mes amis pour avoir supporté avec une grande placidité mes explications sur mon travail de recherche.

Merci à ma famille de m'avoir toujours soutenu et que j'espère également avoir soutenu dans des moments de souffrance récents.

Merci en particulier à mon père pour qui, je dois bien l'avouer aujourd'hui, j'ai choisi de me lancer dans la recherche biologique. La recherche de sa reconnaissance m'a ainsi permis de découvrir une nouvelle voie dans laquelle je suis pleinement épanoui aujourd'hui. Son absence est d'autant plus douloureuse aujourd'hui.

Merci enfin à Béatrice, ma femme, pour avoir toujours été avec moi dans les moments les plus durs de ma vie comme les plus joyeux et pour tout ce qu'elle a pu m'apporter. Rien n'aurait été possible sans elle.

*Savoir, c'est imaginer*  
Alan Mathison Turing

*Les hommes prudents sont des infirmes*  
Jacques Brel

*La vie, c'est très drôle, si on prend le temps de la regarder*  
Jacques Tatischeff, dit Jacques Tati

*A cause du clou, le fer fut perdu.*  
*A cause du fer, le cheval fut perdu.*  
*A cause du cheval, le cavalier fut perdu.*  
*A cause du cavalier, la bataille fut perdue.*  
*A cause de la bataille, la guerre fut perdue.*  
*A cause de la guerre, la liberté fut perdue.*

*Tout cela pour un simple clou.*  
Benjamin Franklin





# Chapitre 1

## Introduction

Les maladies infectieuses représentent aujourd’hui un problème de santé publique majeur (Morens *et al.*, 2004, comma) avec près de 15 millions de décès chaque année, principalement dans les Pays en Voie de Développement (Who, 2004). Les pays développés ont connu quant à eux une diminution importante des effets causés par les maladies infectieuses mortelles, telles que le paludisme, la tuberculose ou la lèpre (Gualde, 2006). De plus, le succès de la lutte contre la variole, officiellement éradiquée en 1980 (Darmon, 1986), a même suscité l’espoir que les maladies infectieuses ne seraient plus un problème de santé publique majeur à court terme. Mais dès 1981, cet espoir a progressivement été remis en question.

En 1981, la maladie, dite du Syndrome de l’Immuno-Déficience Acquis (SIDA), a été identifiée comme la première maladie “émergente”. Depuis, de nombreuses autres maladies ont émergé, soulignant la complexité même de la transmission et de l’évolution des agents qui en sont responsables. Récemment, la possible pandémie de grippe dite “H5N1”, alors que deux pandémies de grippe avaient déjà touché les populations humaines causant des millions de morts (Cox & Subbarao, 2000), ou encore l’émergence du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS), ont souligné l’extrême fragilité des populations humaines face à ce risque.

Le phénomène d’émergence que l’on connaît aujourd’hui a été précédé de celui d’une ré-émergence de maladies infectieuses, c’est-à-dire d’une réapparition de maladies que l’on croyait avoir contrôlées ou éradiquées à l’aide de la vaccination ou de l’antibiothérapie. La rage et la maladie de Lyme, par exemple, connaissent une forte recrudescence en Amérique du Nord, et ce depuis les années 1970 (Ostfeld *et al.*, 2006, Real *et al.*, 2005a). Ces ré-émergences de maladies infectieuses ne sont pas propres au continent américain, et l’Europe est aussi de plus en plus affectée. La fièvre du Nil occidental, par exemple, est ré-apparue en Camargue en 2000 (Murgue *et al.*, 2001), après près de 40

ans sans aucun cas humains ou équin.

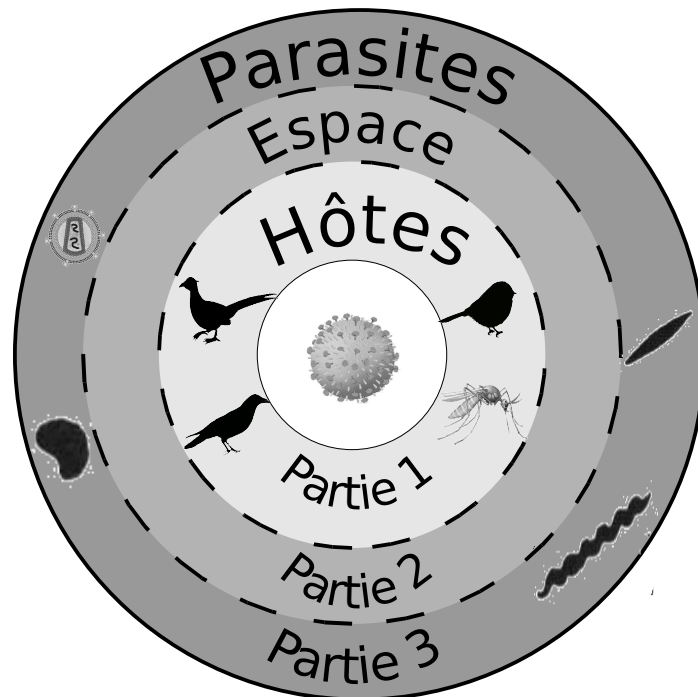
Les maladies infectieuses sont un sujet particulièrement étudié en médecine. Néanmoins, elles le sont souvent sous un angle strictement médical en se concentrant, soit sur les thérapies qui peuvent permettre aux humains de les éliminer, soit sur l'identification des modalités de transmission aux humains. Une étude récente a montré que 66% des maladies infectieuses non-émergentes et 75% des maladies infectieuses émergentes ont une origine zoonotique (Taylor *et al.*, 2001). En d'autres termes, la plupart de ces maladies infectieuses sont avant tout des maladies animales qui s'adaptent ensuite plus ou moins à l'espèce humaine. Ces maladies peuvent également infecter un grand nombre d'espèces animales (Woolhouse *et al.*, 2005), rendant alors leur transmission particulièrement complexe à étudier. L'impact humain, sur les communautés animales en particulier (Collinge & Ray, 2006, Daszak *et al.*, 2000), est de plus en plus mis en avant pour expliquer l'émergence, la ré-émergence, ou une augmentation de la transmission des maladies infectieuses.

Ce contexte épidémiologique souligne la nécessité de coupler les champs disciplinaires de l'épidémiologie et de l'écologie afin d'identifier et de mieux comprendre comment ces maladies sont transmises dans leur environnement naturel, c'est-à-dire dans la faune sauvage. Dès lors, comprendre la dynamique des écosystèmes et de la biodiversité qu'ils hébergent devient crucial pour imaginer la maîtrise des agents infectieux d'origine zoonotiques.

## 1.1 L'écosystème des espèces de parasites

Les maladies infectieuses sont causées par la colonisation d'un individu d'une espèce dite "hôte" par une espèce dite "parasite". Les espèces de parasite, qui peuvent être microscopiques ou macroscopiques, ne peuvent pas vivre sans utiliser les ressources d'un individu hôte. Le parasitisme représente une part non négligeable des espèces présentes sur la Terre puisque près de la moitié d'entre elles ont opté pour ce mode de vie (Renaud *et al.*, 1996). L'importance de ce mode de vie a également été démontré d'un point de vue plus conceptuel. Le champ de l'évolution digitale, brillamment initiée par Ray (Ray, 1995) avec son modèle Tierra (Ray *et al.*, 2003), a montré que le parasitisme était le mode de vie qui permettait aux individus la meilleure reproduction possible. De nombreux exemples de parasitisme sont reportés dans la nature (Combes, 2001), allant du classique exemple du coucou gris (*Cuculus canorus*) dont les femelles pondent leurs oeufs dans les nids d'autres espèces afin que leur progéniture puisse profiter de la nourriture fournie par les parents parasités, jusqu'au virus Ebola, par exemple.

Ainsi, les parasites, plus encore que les espèces ayant opté pour d'autres modes de vie, dépendent de façon cruciale de leur écosystème. En général, un écosystème représente l'association entre les êtres vivants dans un espace donné et l'environnement dans lequel ces êtres vivants évoluent. Celui des parasites est illustré sur la figure 1.1.



**Fig. 1.1 :** *Différentes composantes de l'écosystème d'un parasite. Cet écosystème est formé par (i) des espèces hôtes, (ii) la distribution spatiale de ces espèces hôtes, et (iii) d'autres espèces de parasites présentes. Chacune de ces composantes fera l'objet de parties spécifiques de cette thèse.*

Dans cette thèse, nous nous concentrerons sur les espèces de parasites qui pénètrent dans leur hôte, par un processus dit d'infection, et qui utilise les ressources de cet hôte afin de proliférer, puis se disperser. Il est important de noter que le terme de maladie est classiquement associé aux symptômes pathologiques du parasite chez l'espèce humaine. Nous utiliserons au cours de ce mémoire de thèse les expressions "agents infectieux", "agents parasitaires", "agents pathogènes", "parasites" ou "infections" comme synonymes, même si de légères différences de définition peuvent exister entre tous ces termes.

L'écosystème de ces parasites est formé, en premier lieu, des individus hôtes, qu'ils soient d'une même espèce ou d'espèces différentes. Chaque individu hôte peut permettre au parasite de proliférer, puis de se disperser, dans des proportions souvent différentes d'un individu hôte à un autre (Galvani & May, 2005, Lloyd-Smith *et al.*, 2005), mais aussi d'une espèce hôte à une autre (Woolhouse *et al.*, 1997). C'est cette hétérogénéité, dans la capacité de chaque espèce d'hôte à être infecté par un parasite, qui permettra à la communauté d'espèces hôtes d'influencer la transmission d'un parasite.

### 1.1.1 Qu'est ce qu'une communauté écologique ?

Tout être vivant, qu'il soit hôte ou parasite, n'est jamais complètement isolé des autres êtres vivants. Plus encore, ces individus interagissent entre eux au sein de relations écologiques. Ces relations entre individus d'espèces différentes rendent ces individus inter-dépendants entre eux. Cette interdépendance des individus de différentes espèces interagissant dans une même aire géographique donnée conduit à ce que l'on nomme une communauté écologique (Putman, 1994). C'est en 1877 que Karl August Möbius introduisit le concept de biocénose, un terme qu'il inventa pour désigner cette interdépendance des espèces en un même lieu. L'étude de ces communautés écologiques, coeur de la recherche en écologie des communautés qui représente l'une des composantes majeures de la discipline écologique, n'est pas récente. L'ouvrage de Charles Darwin "De l'origine des espèces" (Darwin, 1859) peut être considéré comme l'un des textes fondateurs de l'écologie des communautés, car il étudie l'évolution des espèces entre elles par voie d'adaptation à leur environnement. L'adaptation de ces espèces résulte dans des caractéristiques écologiques différentes nommés traits d'histoire de vie (Stearns, 1992) qui permettent aux espèces d'assurer la meilleure descendance possible. L'étude de l'influence de ces communautés écologiques d'espèces hôtes et des liens qui lient ces espèces hôtes entre elles sur la transmission d'un parasite formera la première partie de ce travail de thèse.

### 1.1.2 Qu'est ce qu'un biotope ?

Le travail d'Alfred Russel Wallace a apporté par la suite une dimension géographique en décrivant les distributions spatiales des espèces et de leurs aires de recouvrement. L'écologie des communautés actuelle représente donc ce croisement entre l'étude des interactions entre espèces et l'analyse de leur distribution spatiale. Cette distribution dépend fortement de la structure du

paysage, lesquels sont le fruit d'une organisation complexe (Turner, 2005), dans lequel les espèces évoluent. Chaque paysage est composé de différents types de biotopes représentant l'ensemble des éléments physico-chimiques et biologiques composant un milieu uniforme et déterminé. Ainsi, certaines espèces sont adaptées à un type de biotope particulier. L'agencement de ces différents biotopes au sein d'un paysage forme une mosaïque de milieux, souvent très hétérogènes entre eux, et au sein desquels coexiste une multitude d'espèces hôtes (Rozenweig, 1995). Il faudra attendre les travaux de Robert MacArthur notamment (MacArthur, 1972), grand spécialiste américain de biogéographie, pour formaliser les différents concepts et théories en écologie des communautés autour d'une approche hypothético-déductive qui marquera l'avènement de cette nouvelle discipline (Tokeshi, 1998). La distribution spatiale des espèces hôtes, et leur organisation au sein de biotopes, apporte une dimension biogéographique, laquelle peut influencer considérablement la transmission d'une espèce de parasite, ce qui représentera le sujet de la deuxième partie de ce travail de thèse.

### **1.1.3 Les communautés de parasites**

Les espèces hôtes interagissent entre elles, que ce soit au sein de relations trophiques, de commensalisme ou de compétition au travers de ressources partagées (Pascual & Dunne, 2006, Pimm, 2002). Néanmoins, les différentes espèces parasites présentes dans une communauté d'espèces hôtes peuvent également interagir entre elles, et ce à différents niveaux d'échelles. En effet, les espèces de parasites peuvent entrer en compétition pour les ressources de l'individu hôte. De même, les effets pathologiques subis par un individu hôte peuvent le rendre momentanément ou définitivement inaccessible par une autre espèce de parasite. La troisième partie de ce thèse sera l'occasion de discuter de l'importance en terme de santé publique de ces interactions à différentes échelles spatiales entre espèces de parasites .

## **1.2 Objectifs et plan de la thèse**

Ainsi, l'objectif général de la thèse est d'étudier comment les différentes composantes de l'écosystème d'un parasite peuvent modifier sa transmission. Pour réaliser ce travail de thèse, nous avons développé une approche associant la modélisation mathématique et informatique avec l'analyse de données, lorsque cela était possible. Nous avons étudié au cours de ce tra-

vail l'importance relative des trois composantes principales de l'écosystème d'un parasite, en empruntant différents modèles biologiques parasitaires impliquant des voies de transmission variées.

Dans la première partie, nous nous intéresserons à comprendre l'importance de la diversité biologique des hôtes sur la transmission des agents parasitaires (Chapitre 2). Après en avoir identifié les principaux processus, nous concentrerons notre propos sur l'influence des liens écologiques entre les espèces hôtes dans la propagation d'un agent parasitaire. Nous nous intéressons pour cela au parasite *Mycobacterium ulcerans* dans les communautés d'invertébrés aquatiques (Chapitre 3). Enfin, nous étudierons l'influence des différents facteurs écologiques de ces espèces hôtes, *i.e.* leur traits d'histoire de vie, sur l'intensité de la transmission d'un agent infectieux en discutant du cas du virus du Nil occidental (Chapitre 4).

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous analyserons comment la distribution spatiale des espèces hôtes peut à son tour influencer la dynamique d'une espèce de parasite. Nous avons pour cela développé un modèle informatique permettant de simuler la transmission, dans un environnement hétérogène composé de plusieurs biotopes, d'un agent parasitaire transmis par des espèces d'insectes, type de transmission que l'on nomme vectorielle (Chapitre 5). Nous analyserons ce modèle d'un point de vue théorique pour identifier les principaux mécanismes impliqués dans la transmission spatiale du parasite. Nous nous concentrerons ensuite sur l'influence de cette distribution spatiale des espèces hôtes sur la prédictibilité que l'on peut attendre dans la dynamique de circulation d'agents pathogènes à transmission vectorielle (Chapitre 6).

Enfin, la dernière composante de l'écosystème d'un parasite dont nous discuterons concerne l'importance des interactions qui existent entre espèces de parasites eux-mêmes en santé publique (Chapitre 7). Les différentes parties de cette thèse sont illustrées sur la figure 1.2.

### 1.3 La démarche utilisée

La démarche utilisée au cours de cette thèse s'inscrit dans une approche hypothético-déductive (Morange, 2005). Notre démarche consiste donc à confirmer ou rejeter une ou des hypothèses, ce que nous ferons avec l'aide de la modélisation et de l'analyse de données. La première étape consistera à formuler une ou des hypothèses biologiques à tester. Ces hypothèses peuvent être de deux ordres. Le premier type d'hypothèse représente les hypothèse, dites "quantitatives", et où l'on s'intéresse à l'influence quantitative d'un

| Composantes de l'écosystème d'un parasite | Non spatial | Spatial |
|---|-------------|---------|
| Structure des communautés d'espèces hôtes | Ch 2        | Ch 5    |
| Liens entre les espèces hôtes             | Ch 3        | Ch 6    |
| Traits d'histoire de vie des hôtes        | Ch 4        |         |
| Autres parasites                          | Ch 7        |         |

**Fig. 1.2 :** *Sujets abordés durant cette thèse. Chaque chapitre (Ch) traitera d'une composante particulière de l'écosystème d'un parasite, dans un contexte spatial ou non.*

paramètre du système sur le phénomène que l'on observe. L'autre type d'hypothèses concerne celles dites "qualitatives", lesquelles sont formulées par rapport à la présence ou à l'absence d'un mécanisme particulier.

L'hypothèse à tester est ensuite intégrée dans un modèle. Ce modèle peut être aussi bien mathématique, informatique que statistique. Il est important de noter que ces modèles, tout du moins dans notre travail, n'ont jamais un but prédictif. Ces modèles sont ensuite couplés à des données de terrain lorsque nous en disposons. Les données peuvent être considérées dans les modèles de deux manières non exclusives. La première consiste à intégrer directement les données dans le modèle afin de prendre en compte les spécificités du terrain de l'étude et/ou des paramètres spécifiques de l'hypothèse à tester. Le deuxième type d'intégration consiste à comparer les données avec les résultats produits par le modèle.

La confrontation des modèles aux données permet une première analyse de l'hypothèse, ou des hypothèses, formulées. Il est, en effet, possible de tester si la prise en compte de l'hypothèse dans le modèle est significativement nécessaire et suffisante, ou non, pour expliquer les données observées. Grâce à la modélisation, il est possible dans bien des cas d'apporter une confirmation supplémentaire de l'hypothèse testée. En d'autres termes, il est pos-

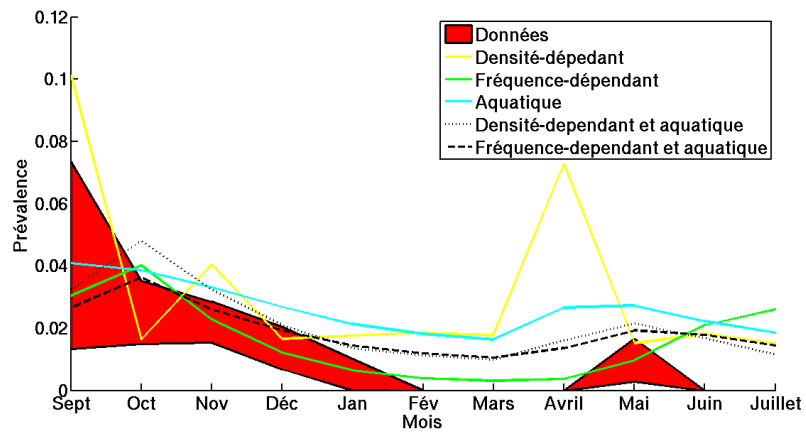
sible de comprendre comment la confirmation ou le rejet de l'hypothèse est dépendante de nos données, ou non. Ce type de confirmation dépend bien évidemment du type d'étude et de l'hypothèse testée. Enfin, nous nous focaliserons lorsque cela a été possible sur les aspects pratiques de l'hypothèse testée. Ces considérations pratiques peuvent avoir des conséquences aussi bien en écologie, en épidémiologie qu'en santé publique.

Cette approche peut être illustrée à l'aide de l'étude que nous avons menée sur la transmission aquatique des virus grippaux faiblement pathogènes en Camargue. A des fins de concision, nous avons décidé de ne pas inclure cette étude en tant que chapitre de cette thèse, mais nous reproduisons ici dans cette introduction la démarche que nous suivons (Annexe A). Notre hypothèse quantitative concerne ici le rôle joué par l'environnement aquatique dans la transmission de ces virus dans l'avifaune en Camargue. Nous avons donc développé un modèle mathématique (prenant en compte l'existence d'un réservoir aquatique dans lequel les virus peuvent survivre un certain temps) simulant la prévalence de l'infection dans la communauté aviaire. Nous avons par la suite intégré dans ce modèle la dynamique de population de plus de 180 espèces d'oiseaux observée sur plus de 30 ans. Les résultats de ce modèle épidémiologique ont ensuite été comparés à la dynamique de l'infection de virus grippaux aviaires observée en Camargue. Notre modèle a ainsi permis de conclure que la dynamique de prévalence observée dans la communauté d'oiseaux en Camargue nécessitait la combinaison d'une transmission aquatique et d'une transmission entre les individus, ce qui valide partiellement notre hypothèse de départ (Figure 1.3).

Nous avons ensuite mis en évidence, en supprimant tour à tour les deux voies de transmission dans notre modèle, que la transmission aquatique détermine la dynamique de prévalence observée ainsi que l'intensité de la transmission de ces virus entre les espèces d'oiseaux. Nous avons enfin analysé la possibilité, et ce à l'aide de la modélisation, d'un type de contrôle diminuant la transmission aquatique et de ses répercussions dynamiques sur la prévalence de ce type de virus. Au vu de nos résultats, nous avons conclu sur l'extrême difficulté, d'un point de vue pratique, de diminuer significativement l'importance de cette voie de transmission.

Nous avons choisi de ne pas intégrer les articles scientifiques qui ont été produits durant ce travail de thèse dans le mémoire. Le travail de rédaction en Français que nous présentons ici vient en complément des articles présentés en annexe. Cette thèse a été effectuée au sein du laboratoire Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses (GEMI UMR 2724 CNRS/IRD/Université de Montpellier), dans le cadre du programme européen *EDEN (Emerging Diseases in a changing European eNvironment)* du 6ème PCDRT (Numéro de contrat : GOCE-CT-2003-010284 EDEN), et que je remercie ici pour le





**Fig. 1.3 :** Résultats pour l'estimation du modèle de la grippe aviaire en Camargue. Il est nécessaire d'inclure dans le modèle à la fois une transmission aquatique et densité-dépendante (voir chapitre 2) afin de reproduire la dynamique des virus grippaux observé dans les espèces d'oiseaux.

financement d'une allocation de recherche européenne d'une durée de 3 ans.



## Première partie

# Transmission d'un agent pathogène dans les communautés d'espèces hôtes



## Chapitre 2

# Les communautés d'espèces hôtes et le parasitisme

### 2.1 Comment la présence de plusieurs espèces hôtes modifie la transmission d'un parasite

Le rôle joué par une communauté d'espèces hôtes, qu'elle soit animale ou végétale, sur la propagation d'un agent parasitaire revient à considérer l'influence que peut avoir une modification locale de la composition spécifique de cette communauté d'espèces hôtes sur la transmission du parasite. Ces modifications peuvent être dues à la nature stochastique de la présence ou de l'absence des espèces dans une communauté locale. Certaines espèces peuvent donc, de façon aléatoire, soit s'éteindre localement, à cause par exemple de perturbations extérieures à la communauté locale, telles qu'une modification du paysage suite à un incendie, une inondation ou encore une activité humaine, ou soit apparaître, au profit par exemple d'une immigration depuis une communauté voisine. Ces phénomènes locaux d'extinction et de colonisation peuvent entraîner une ré-organisation des espèces présentes dans la communauté en restreignant, ou au contraire en amplifiant, leur abondance. Dans ce chapitre nous allons étudier les conséquences de ces modifications de communautés locales d'espèces hôtes, et par conséquent leur richesse spécifique, autrement dit le nombre d'espèces présentes dans la communauté, pour la transmission d'un parasite.

### 2.1.1 Les modalités d'ajouts d'espèces dans une communauté

Il est possible de distinguer deux modes d'addition d'espèces dans les communautés (Rudolf & Antonovics, 2005). Le premier type correspond à ce que l'on nomme l'ajout "substitutif" d'espèce(s), et pour lequel l'abondance totale en individus des différentes espèces résidant dans la communauté ne varie pas. Autrement dit ici, lorsqu'un individu d'une nouvelle espèce est ajouté à la communauté locale, cela se traduit par la perte d'un individu de l'une des espèces résidentes. C'est pour cela que, quelque soit le type de parasite considéré, l'ajout "substitutif" d'un individu d'une espèce hôte plus compétente à transmettre l'agent pathogène lui conférera une meilleure transmission locale de ce dernier. A l'inverse, l'introduction d'un individu d'une espèce hôte moins favorable à la transmission de l'agent parasitaire impliquera une diminution du nombre d'individus total infectés. Le second mode d'addition d'espèces correspond à ce que l'on nomme l'ajout "additif", où l'arrivée d'un individu d'une espèce hôte extérieure n'entraîne pas de modification sur les autres espèces déjà présentes dans la communauté locale. Pour ce mode "additif", les modalités par lesquelles s'opère la transmission de l'agent pathogène sont importantes à considérer, ce qui n'était pas le cas pour le mode "substitutif". Parmi la diversité des transmissions possibles d'agents pathogènes (McCallum *et al.*, 2001), deux d'entre elles sont généralement pris en compte; il s'agit de la transmission de type densité-dépendante pour la première, et transmission fréquence-dépendante pour la seconde. Il est important de noter que ces deux modalités de transmission sont deux cas extrêmes d'un même continuum. En effet, certaines infections à transmission directe, si elles circulent dans une population d'une abondance importante, peuvent être transmis selon un processus fréquence-dépendant (Dobson & Carper, 1996). Dans ce cas, les conclusions trouvées pour les maladies à transmission fréquence-dépendante, et plus spécifiquement les maladies vectorielles, s'appliqueront. C'est pour cette raison que nous nous intéressons aux deux extrêmes de ce continuum entre densité-dépendance et fréquence-dépendance.

### 2.1.2 Les infections à transmission densité-dépendante

Concernant la transmission dite densité-dépendante, le terme "densité" est souvent employé de façon abusive dans la plupart des études car, en réalité, elles considèrent souvent l'abondance en individus hôtes et non pas leur densité. Cependant, la densité étant souvent fortement corrélée à l'abon-

dance si l'on raisonne sur une même aire géographique (McCallum *et al.*, 2001). Cette approximation peut donc être considérée dans bien des cas comme suffisante. C'est ce type de transmission qui est généralement supposée dans le cas des maladies dites contagieuses, ou à transmission directe au travers de gouttelettes salivaires par exemple, telles celles provoquées par les hantavirus transmis par les rongeurs (McCallum *et al.*, 2001), ou, encore, les gripes aviaires (McCallum *et al.*, 2001). Une transmission de type densité-dépendante implique que le taux de contact entre individus hôtes augmente avec la croissance de l'abondance en individus (McCallum *et al.*, 2001). En conséquence, ce type de transmission implique que l'ajout de type "additif" d'individus appartenant à une espèce extérieure à la communauté provoque une augmentation de la transmission de l'agent pathogène car le taux de contact entre individus a augmenté.

### 2.1.3 Les infections à transmission fréquence-dépendante

Pour le second type de transmission, ou "transmission fréquence-dépendante", les contacts entre les individus hôtes ont lieu à fréquence constante. Dans cette situation, le taux de contact pour chaque individu reste donc stable, et ce malgré une augmentation de l'abondance en individus dans la communauté locale. C'est cette transmission qui intervient pour les parasites à transmission sexuelle comme, par exemple, pour le Virus de l'Immuno-déficience Humaine (VIH) responsable du SIDA ou, encore, pour les agents pathogènes à transmission vectorielle, comme par exemple pour l'agent *Plasmodium falciparum* responsable du paludisme. En effet, l'augmentation de la quantité d'individus hôtes n'aura aucune conséquence sur la fréquence de rapports sexuels dans une communauté humaine ni même sur la fréquence de repas sanguins réalisés par un moustique.

Afin d'illustrer les conséquences de l'ajout d'une espèce hôte sur la transmission d'un parasite transmis selon un processus "fréquence-dépendant", choisissons l'exemple plus spécifique d'une maladie à transmission vectorielle. Les moustiques vecteurs vont s'alimenter lors de repas sanguin sur des individus hôtes vertébrés que nous allons appeler dans le reste de ce chapitre des "réservoirs". Ces réservoirs pourront être des individus d'une même espèce hôte, ou appartenir à des espèces hôtes différentes. Lors du repas sanguin réalisé sur un réservoir hôte infecté, le vecteur peut s'infecter et transmettre tour à tour le parasite à des individus hôtes sains qui ne sont pas infectés. Cependant, la richesse et la composition spécifique en réservoirs hôtes dans une communauté locale aura des conséquences importantes sur la transmis-

sion parasitaire.

C'est ce qu'à montré Richard Ostfeld et ses collaborateurs (Ostfeld & Keesing, 2000a,b) qui ont été parmi les premiers à analyser les répercussions de la richesse spécifique en réservoirs hôtes sur la transmission d'une maladie vectorielle en analysant la circulation de la bactérie responsable de la maladie de Lyme aux Etats-Unis d'Amérique, *Borrelia burgdorferi*. Cette maladie est transmise sur ce continent très majoritairement par une seule espèce de tique, *Ixodes scapularis*, mais présente à l'inverse un très large spectre d'espèces réservoirs candidates allant d'espèces de reptiles à des mammifères supérieurs (Farfán-Ale *et al.*, 2006). Chacune de ces espèces réservoirs potentielles possède naturellement des capacités différentes à multiplier l'agent pathogène et à le retransmettre à des tiques non infectées lors des repas sanguins, c'est ce que les scientifiques ont pris pour habitude de nommer la compétence d'un réservoir à transmettre le parasite (LoGiudice *et al.*, 2003). Cette compétence représente la probabilité qu'un individu non infecté devienne infecté et puisse par la suite transmettre le parasite. Le même terme est aussi utilisé pour parler de la transmission du pathogène par une espèce de vecteur. Nous utiliserons à la place de ce terme de compétence celui de susceptibilité qui nous semble mieux convenir, et qui correspond à la probabilité qu'un individu hôte sain devienne lui même infecté après un contact avec un individu hôte infecté. L'utilisation de la susceptibilité à la place de la compétence simplifie notre problème car nous posons ainsi comme hypothèse que tous les individus qui deviennent infectés vont pouvoir par la suite transmettre à leur tour le parasite. Le processus devient ainsi à une seule étape, où chaque individu infecté devient infectieux, plutôt qu'à deux étapes, où les individus infectés ne deviennent pas forcément infectieux. Cela donnera une dynamique sous-estimée dans les espèces non compétentes puisque nous leur attribuerons une susceptibilité nulle, c'est-à-dire qu'elles ne pourront pas infecter de nouveaux individus. Cet aspect ne pourra que renforcer nos conclusions. Il est important de noter que les espèces vecteurs aussi possèdent une susceptibilité qui, dans le cas des maladies vectorielles possédant plusieurs espèces de vecteurs comme la fièvre du Nil occidental, peuvent être très différentes.

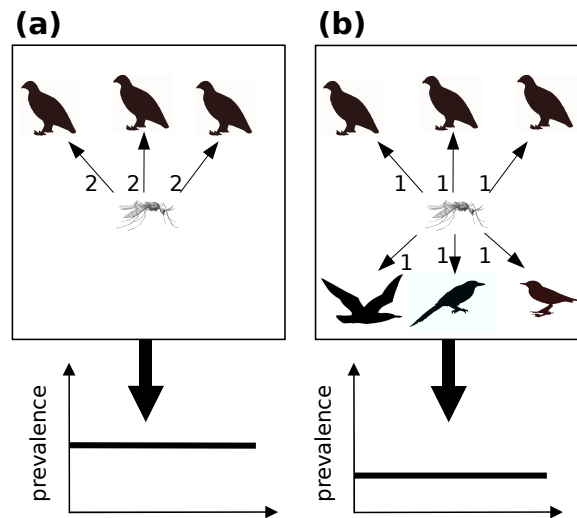
Étudié dans un premier temps en conditions naturelles (Ostfeld & Keesing, 2000a), Ostfeld et ses collaborateurs ont conduit un ensemble d'expérimentations en conditions contrôlées démontrant l'importance de la composition spécifique locale en espèces réservoirs et sa variabilité dans la transmission de l'agent infectieux responsable de la maladie de Lyme (LoGiudice *et al.*, 2003). Des études ultérieures réalisées sur la fièvre du Nil occidental (plus connue sous l'appellation de fièvre West Nile) aux États-Unis d'Amérique - maladie causée par un *flavivirus* qui est transmis par plusieurs espèces de vecteurs et



possédant une multitude d'espèces d'oiseaux réservoirs du virus capable de transmettre ce virus avec une susceptibilité plus ou moins importante (Granwehr *et al.*, 2004) - ont montré l'existence d'un même phénomène de transmissibilité de ce virus étroitement dépendant de la composition spécifique locale en espèces d'oiseaux réservoirs (Ezenwa *et al.*, 2006). L'ensemble de ces résultats convergent et suggèrent que des communautés locales montrant une richesse spécifique faible en hôtes réservoirs tendent à présenter des niveaux de prévalence du parasite élevés chez les espèces de vecteurs (Figure 2.1a), alors que des communautés locales plus riches en espèces réservoirs voient ces niveaux diminuer (Figure 2.1b). Ostfeld et ses différents collaborateurs, dans une série d'articles (Kessing *et al.*, 2006, LoGiudice *et al.*, 2003, Ostfeld & Keesing, 2000a,b, Schmidt & Ostfeld, 2001), ont nommé l'effet engendré par une plus grande présence d'espèces réservoirs dans la transmission du parasite responsable de la maladie de Lyme, "effet de dilution", ou de façon plus précise "effet de dilution fréquence-dépendant", par référence aux contacts inutiles effectués par le parasite dans les communautés riches en espèces de réservoirs. Mais comment peut-on précisément expliquer un tel phénomène, et quelle est l'action exacte de la composition spécifique locale dans la transmission d'un agent pathogène comme celui responsable de la maladie de Lyme, ou, encore, de la fièvre du Nil occidental? Est-il possible de généraliser ce concept de dilution à d'autres maladies vectorielles, ce qui d'ailleurs pourrait être d'un intérêt fondamental mais aussi plus pratique en santé animale et humaine? Ostfeld et ses collaborateurs ont d'ailleurs souligné l'existence de quatre conditions nécessaires pour qu'un effet de dilution puisse prendre place en conditions naturelles lors de la transmission vectorielle d'agents pathogènes (Schmidt & Ostfeld, 2001). Ces quatre conditions sont réunies dans le cas de la maladie de Lyme (LoGiudice *et al.*, 2003).

### **Première condition de l'effet de dilution**

La première condition stipule que l'espèce vectrice, voire les différentes espèces de vecteurs si plusieurs coexistent localement, doivent avoir un comportement trophique généraliste, c'est-à-dire que tous les individus d'une même espèce voire même de toutes les espèces de vecteurs présentes choisissent avec une probabilité identique les individus réservoirs pour se nourrir. On comprend ici aisément que si les insectes vecteurs se nourrissent de manière équiprobable sur tous les individus d'espèces réservoirs, alors la proportion de piqûres d'insectes infectés à se faire sur les individus réservoirs pas, ou faiblement, compétents contribue d'autant au phénomène de dilution de l'agent pathogène. Cette dilution apparaîtra moins évidente à détecter si



**Fig. 2.1 :** Effet de dilution proposé par Richard Ostfeld et ses collaborateurs. Imaginons une situation où la richesse spécifique en réservoirs compétents à retransmettre le parasite est de 1 (a) et que les individus vecteurs se nourrissent au total six fois au cours de leur vie. Ainsi, si le vecteur est généraliste, chaque individu réservoir va se nourrir en moyenne deux fois sur chaque individu réservoir. Cette situation donnera lieu à six piqûres pour lesquelles le vecteur a une forte probabilité de s'infecter. Imaginons maintenant que la richesse spécifique en réservoirs augmente et que ces nouvelles espèces sont faiblement compétentes à retransmettre le parasite (b). Chaque individu vecteur se nourrira une fois sur chaque individu réservoir. Dans ce cas précis, il n'y aura que trois piqûres en moyenne pour lesquelles le vecteur a une forte probabilité de s'infecter, diminuant ainsi sur le long terme la prévalence du parasite chez le vecteur.

d'autres espèces vectrices de l'agent pathogène présentent un comportement trophique spécifique, autrement dit ces vecteurs se nourrissent sur un spectre très réduit d'espèces réservoirs. C'est la situation rencontrée pour la fièvre West Nile où plusieurs espèces vectrices, aux comportements trophiques et aux niveaux de susceptibilité différents, peuvent intervenir dans la transmission locale du virus (Granwehr *et al.*, 2004). Ceci représente une possible explication aux situations épidémiologiques très contrastées que l'on observe dans la transmission du virus West Nile en Afrique, en Europe méditerranéenne et aux États-Unis d'Amérique car la richesse spécifique en espèces de vecteurs peut varier dans des proportions importantes à l'intérieur même de ces zones géographiques (Balenghien, 2006).

## **Deuxième condition de l'effet de dilution**

La deuxième condition stipule qu'une transmission verticale de l'agent pathogène, comme dans le cas du virus de la dengue qui peut être transmis d'un insecte femelle adulte à ses oeufs (Freier & Rosen, 1987), doit être inexistante. Dans une situation où la transmission verticale est importante, la transmission par la voie verticale a pour effet de venir compenser les "pertes" d'agents pathogènes consécutives aux piqûres d'insectes réalisés sur des réservoirs faiblement susceptibles.

## **Troisième condition de l'effet de dilution**

Concernant la troisième condition, la susceptibilité entre les différentes espèces de réservoirs présentes dans la communauté locale doit être variable. En effet, si aucune hétérogénéité dans ce trait n'est présente localement, alors l'idée même de dilution devient totalement obsolète puisque cela reviendrait à ne considérer qu'une seule espèce de réservoir du point de vue de la transmission du parasite.

## **Quatrième condition de l'effet de dilution**

Enfin, la dernière et quatrième condition, et non des moindres, est que l'espèce réservoir qui est reconnue comme la plus susceptible soit également la plus abondante au sein de la communauté locale. En effet, dans la situation où l'espèce de réservoir la plus susceptible est représentée en très faible abondance d'individus, sa probabilité d'apparition dans les communautés à faible richesse spécifique est faible, ce qui a pour conséquence que les communautés à forte richesse spécifique peuvent afficher une prévalence élevée du parasite dans les espèces de vecteurs à cause de la présence de cette espèce réservoir fortement susceptible. Néanmoins, cette condition peut, au même titre que la deuxième être moins stricte. En d'autres termes, si l'espèce la plus susceptible fait partie des espèces les plus abondantes sans pour autant être la plus abondante, un effet de dilution pourrait cependant être observé.

#### 2.1.4 L'ajout additif d'espèces hôtes et ses conséquences pour la transmission d'un parasite : le cadre théorique

L'ensemble de ces critères nécessaires pour obtenir un effet de dilution de l'agent pathogène dans les communautés d'hôtes a reçu un formalisme théorique en 2004 (Dobson, 2004). Cette étude est basée sur un modèle dit *SIR* (comme Susceptible-Infecté-Rétabli) multi-espèces qui est relativement utilisé en épidémiologie et évolution, notamment sur les micro-parasites (Anderson & May, 1991, Diekmann & Heesterbeek, 2000, Grenfell & Dobson, 1995). Nous exposerons plus longuement ce type de modèle lors de la prochaine section. Dans le modèle analysé par Dobson, les principaux paramètres démographiques, tels que les taux de naissance et de décès, et épidémiologiques, tels que les taux de transmission du parasite, ont été quantifiés en se basant sur des lois allométriques (voir l'Encart 2.1). Les taux de transmission du parasite entre les différentes espèces hôtes présentes dans la communauté locale ont été intégrés par le biais d'une matrice dite *WAIFW* (comme *Who Acquire Infection From Whom?* que l'on peut traduire par Qui acquiert l'infection, et par qui?). Les valeurs de cette matrice seront différentes en fonction de la susceptibilité des différentes espèces hôtes ainsi que du mode de transmission que l'on considère (transmission densité-dépendante *versus* fréquence-dépendante).

##### ENCART 2.1

##### LES RELATIONS ALLOMÉTRIQUES

Les relations allométriques sont très utilisées en écologie des communautés (Cody & Diamond, 1975), mais aussi dans tous autres domaines qui nécessitent de quantifier "grossièrement" des traits d'histoire de vie de plusieurs espèces comme c'est le cas en épidémiologie des communautés. Pour la première fois postulée par D'Arcy Thompson et Cecil Murray dans des travaux synthétiques sur le phénomène d'échelle en écologie (Brown *et al.*, 1997), c'est Julian Huxley qui a le premier proposé le terme d'allométrie (Huxley, 1932). Sous ce terme se cache le fait que la masse corporelle moyenne d'une espèce est le résultat d'un processus adaptatif relativement long et qu'elle représente un optimum obtenu sous la contrainte des différents traits d'histoire de vie.

(Encart 2.1 - suite)

Ainsi, il est cohérent de postuler que chaque trait d’histoire de vie d’une espèce est corrélé avec la masse corporelle moyenne d’une espèce. La première relation allométrique a été montrée dans les années 1930 par Max Keliber et Samuel Brody sur le taux métabolique des mammifères, de la souris à l’éléphant (Brown *et al.*, 1997). Ils ont montré que ce taux était une relation puissance d’exposant 3/4 avec la masse corporelle moyenne  $M$  d’une espèce. Ce résultat a stimulé nombre de nouvelles recherches qui ont conduit par la suite à montrer l’existence de nombreuses nouvelles relations allométriques, comme le diamètre de l’aorte des mammifères avec  $M^{3/8}$ , le taux de respiration des mammifères avec  $M^{-1/4}$  ou encore la circulation de la sève dans les arbres qui affiche une relation  $M^{1/4}$ . Pratiquement toutes ces relations allométriques affichent un exposant multiple de 1/4, ce qui reste aujourd’hui encore la base de pratiquement toutes les relations allométriques. Différentes explications ont été proposées sur les raisons pour lesquelles on observe très souvent un exposant multiple de 1/4 sans qu’une preuve irréfutable aient été apportées (Enquist *et al.*, 2003).

Un aspect également important est que le même type de relations allométriques a été observé sur les paramètres épidémiologiques (Leo & Dobson, 1996) et notamment sur le taux minimum de transmission pour qu’une épidémie se déclenche. Cette relation, qui dépend du type de modèle épidémiologique considéré, prend la forme suivante :

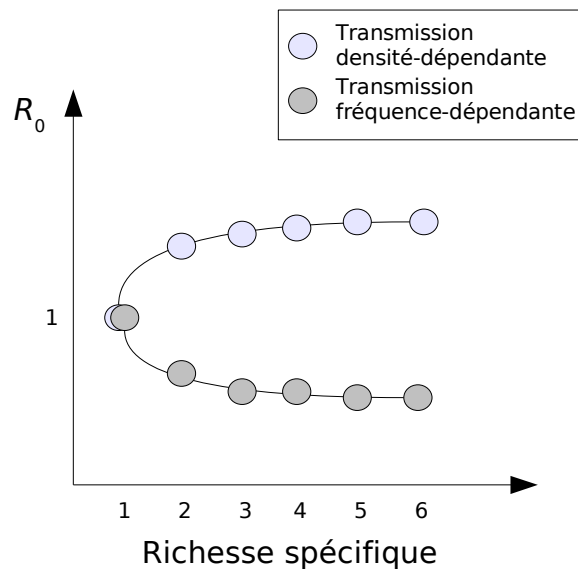
$$\beta_{min} = 2.47 \times 10^{-2} \alpha M^{0.44} \quad (2.1)$$

où  $\alpha$  représente la mortalité supplémentaire induite par le parasite et  $M$  la masse moyenne de l’espèce. Ce type de relation a été par la suite utilisé dans plusieurs études théoriques (Dobson, 2004) et a ainsi montré tout son intérêt. Son principal avantage est de pouvoir quantifier un paramètre épidémiologique clé compte tenu de la masse corporelle moyenne de l’espèce considérée. Il peut ainsi, parmi d’autres applications possibles, permettre d’identifier les espèces animales pour lesquelles le  $\beta_{min}$  est relativement faible ce qui, par conséquent, pourrait faciliter la propagation d’une épidémie.

La première caractéristique analysée par Dobson (Dobson, 2004) est le taux basal de reproduction,  $R_0$ , qui quantifie le nombre moyen d’individus hôtes

susceptibles qu'un individu hôte infecté peut contaminer dans une population d'individus hôtes entièrement susceptibles. Cet auteur a montré que la valeur du  $R_0$  augmente pour une transmission densité-dépendante lorsque l'on ajoute de façon additive des espèces de réservoirs dans la communauté locale (Figure 2.2). Ce résultat théorique vient corroborer les nombreuses observations faites jusqu'à aujourd'hui attestant du bien-fondé des travaux de Rudolf et Antonics (Rudolf & Antonovics, 2005). En effet, en ajoutant de façon additive une espèce hôte dans une communauté locale, ce qui revient à augmenter l'abondance d'individus, on observe pour une transmission densité-dépendante une augmentation du taux de contact entre toutes les espèces résidentes. A l'inverse, pour une transmission fréquence-dépendante, une diminution du taux basal,  $R_0$ , est observée (Figure 2.2), ce qui représente une application directe de l'effet de dilution précédemment expliqué. Ce premier formalisme théorique, basé sur le calcul du  $R_0$  a eu le mérite de clarifier les mécanismes épidémiologiques impliqués lors d'une modification d'une communauté locale d'espèces hôtes, bien que le  $R_0$  soit par définition un résultat statique.

Dans cette étude, la dynamique transitoire du parasite, c'est-à-dire sa dynamique avant d'atteindre l'équilibre endémique, a également été analysée. Le type de dynamique obtenue dans ce modèle épidémiologique dépend fortement du taux de transmission interspécifique considéré. Si ce taux de transmission entre espèces hôtes est relativement faible, la transmission de l'agent pathogène dans chaque espèce hôte aura la même dynamique que si l'espèce hôte avait été seule car le taux de transmission inter-spécifique est trop faible pour influencer la dynamique des infectés chez les autres espèces hôtes. Au dessus d'un certain seuil du taux de transmission interspécifique, l'espèce hôte présentant le renouvellement de sa population le plus rapide aura tendance à imposer sa dynamique épidémique aux autres espèces hôtes. En effet, cet espèce affichera le plus fort renouvellement en individus susceptibles et sa dynamique épidémique sera donc la plus prononcée. Enfin, lorsque le taux de transmission interspécifique est relativement important, l'espèce hôte la moins affectée par la virulence du pathogène, autrement dit l'espèce hôte qui subira le moins la surmortalité induite par le parasite, imposera sa propre dynamique à la communauté d'espèces hôtes car les individus des autres espèces hôtes disparaîtront rapidement de la communauté sans pouvoir influencer la transmission du parasite dans cette communauté locale. L'espèce hôte majoritaire servira ainsi de source perpétuelle de contamination pour les autres espèces hôtes présentes.



**Fig. 2.2 :** Résultats théoriques sur la transmission fréquence dépendante ou densité dépendante d'un agent infectieux. La transmission densité dépendante stipule que le taux de contact augmente lorsque l'abondance d'individus augmente, entraînant ainsi une augmentation du taux de reproduction basal  $R_0$ . En revanche, pour la transmission fréquence dépendante, le nombre de contacts entre les individus reste le même lorsque l'abondance augmente, résultant dans un taux de contact plus faible entre chaque espèce hôte. Par conséquent, une augmentation d'abondance en individus faiblement compétents conduit, dans le cas d'une transmission fréquence dépendante, à une diminution du  $R_0$ . D'après Dobson (2004).

### 2.1.5 L'ajout additif et substituf d'espèces hôtes et ses conséquences pour la transmission d'un parasite

Rudolf et Antonovics ont synthétisé les conséquences d'une modification d'une communauté par l'ajout d'espèces hôtes faiblement susceptibles sur la propagation d'un agent pathogène (Rudolf & Antonovics, 2005) en déterminant 4 situations possibles que nous résumons dans le tableau 2.1. L'ajout substitutif d'une espèce faiblement susceptible conduit donc dans les deux types de transmission à une diminution de la circulation du parasite car chaque individu est remplacé par un individu moins susceptible. Cet effet sur la transmission densité-dépendante a été nommé par Rudolf et Antonovics "l'effet de dilution densité-dépendant" (Rudolf & Antonovics, 2005).

Il est toutefois primordial de noter, comme nous l'avons vu lors de l'introduction de cette thèse, que les ajouts d'espèces de type additif et substitutif

représentent deux situations extrêmes, lesquelles sont en réalité peu ou pas observées dans la nature. L'invasion ou la colonisation d'une communauté locale par une espèce hôte résultera plus souvent d'une situation intermédiaire entre les modes additif et substitutif, ce qui aura pour conséquence de rendre plus complexe la transmission du pathogène. C'est sur cette situation intermédiaire, jamais abordée de manière théorique à notre connaissance, sur laquelle nous allons maintenant nous concentrer.

| Transmission<br>Modification de la<br>communauté | Densité-dépendante    | Fréquence-dépendante  |
|--|-----------------------|-----------------------|
| Additif  | Plus de cas infectés  | Moins de cas infectés |
| Substitutif                                      | Moins de cas infectés | Moins de cas infectés |

**Tab. 2.1 :** *Effet de l'ajout d'espèces hôtes faiblement susceptibles à transmettre un parasite sur la transmission locale d'un agent pathogène. L'ajout substitutif d'espèces stipule un remplacement systématique des individus provenant d'une nouvelle espèce, entraînant donc une plus forte proportion d'individus faiblement susceptibles. Cet ajout a donc pour effet de diminuer la transmission du parasite. En revanche, l'ajout additif d'une espèce ne modifie pas l'abondance des espèces déjà présentes. Par conséquent, ce type d'ajout conduira à une augmentation de la transmission pour le cas des maladies densité-dépendantes et à une diminution de la transmission dans le cas d'une maladie fréquence-dépendante par simple application de l'effet de dilution. D'après Rudolf & Antonovics (2005).*

## 2.2 Prendre en compte le contexte communautaire

Afin de réellement comprendre comment la modification des communautés d'espèces hôtes modifie la transmission d'un agent parasitaire, il est donc nécessaire de prendre en compte la répercussion de l'ajout, ou de la suppression, d'individus d'une espèce sur la composition spécifique de toute la communauté. La communauté d'espèces résultante se situera donc à l'intermédiaire entre l'ajout additif et l'ajout substitutif. Pour comprendre comment cet ajout, que nous nommerons "compétitif" car il est sensé refléter le résultat de toutes les compétitions ayant lieu dans la communauté, modifie la transmission d'un parasite dans la communauté d'espèce hôtes résultante, deux parties se doivent être distinguées. Dans un premier temps, nous nous



concentrerons sur la modélisation épidémiologique de la transmission d'un parasite dans ces communautés locales d'espèces hôtes. Ensuite, nous exposerons l'aspect écologique du problème, c'est à dire la méthode utilisée pour quantifier de façon réaliste une communauté d'espèces hôtes ainsi que les propriétés écologiques intrinsèques des espèces la composant.

### 2.2.1 Cadre épidémiologique pour une espèce $i$

Nous utilisons ici un modèle classique en épidémiologie, le modèle *SIR* (Susceptible, Infectieux et Rétabli) (Anderson & May, 1991, Grenfell & Dobson, 1995, Keeling & Rohani, 2008), dans sa forme pour les maladies multi-hôtes dérivée d'une précédente étude sur un sujet similaire (Dobson, 2004). Sa formulation mathématique est la suivante :

$$\frac{dS_i}{dt} = b_i N_i - \lambda_i - d_i S_i \quad (2.2)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \lambda_i - (\sigma_i + d_i) I_i \quad (2.3)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \sigma_i I_i - d_i R_i \quad (2.4)$$

L'indice  $i$  indique l'espèce. La taille de population  $N_i$  de chaque espèce d'hôtes est divisée en trois groupes en fonction de leur statut clinique. La classe Susceptible  $S_i$  représente les individus de l'espèce  $i$  qui ne sont pas immunisés. Ces individus peuvent passer dans la catégorie  $I_i$ , qui représentent les individus pouvant infecter les autres individus susceptibles, avec un taux  $\lambda_i$ , qui représente la "force d'infection". Enfin, avec un taux  $\sigma_i$  représentant l'inverse de la durée moyenne d'infection, les individus passent dans la catégorie  $R_i$  qui représentent les individus immunisés et qui ne peuvent donc plus être infectés.

La force d'infection  $\lambda_i$  représente un processus soumis à plusieurs influences. Le premier aspect concerne la susceptibilité intrinsèque de l'espèce, correspondant à la probabilité qu'un individu non immunisé devienne infectieux après un contact avec un individu infectieux. Cette susceptibilité est considérée constante pour tous les individus à l'intérieur d'une espèce et est caractérisée par le paramètre  $\tau_i$ . Nous utilisons pour ce paramètre une loi gamma tronquée, de paramètres  $\alpha$  et  $\beta$ . Nous avons choisi ici une loi gamma, tronquée entre 0 et 1 pour représenter la susceptibilité car cette loi permet de pouvoir prendre en compte une grande élasticité dans la forme de la distribution. Afin de respecter la quatrième condition d'Ostfeld et ses collaborateurs (Ostfeld & Keesing, 2000a), nous posons comme hypothèse que les espèces les plus abondantes sont les plus susceptibles. Néanmoins, une loi normale

permet d'arriver aux mêmes conclusions. Le deuxième aspect de la force d'infection concerne le taux de transmission inter- et intra-spécifique pour chaque espèce hôte et qui dépendra bien évidemment du type de maladie étudiée. Nous nous focalisons ici sur deux types de maladies. Les maladies à transmission directe, c'est-à-dire au travers de contacts rapprochés ou de gouttelettes salivaires par exemple, et qui sont classiquement modélisées en utilisant un processus densité-dépendant (Grenfell & Dobson, 1995, McCallum *et al.*, 2001). Pour les maladies à transmission vectorielles, un processus fréquence-dépendant est classiquement invoqué. Il convient donc maintenant de prendre en compte ces deux types de maladies dans la modélisation des forces d'infection.

### Modélisation des maladies à transmission directe

La différence entre les maladies à transmission directe et les maladies à transmission vectorielle peut être facilement formulée en termes mathématiques. Pour les maladies à transmission directe, que nous supposons régies par un processus densité-dépendant, la force d'infection peut être formulée de la façon suivante :

$$\lambda_i = \sum_{j=1}^n \phi_{ij} S_i \tau_i I_j \quad (2.5)$$

où  $\phi_{ij}$  représente le taux de contact exercé par l'espèce  $j$  sur l'espèce  $i$ ,  $n$  est la richesse spécifique de la communauté locale ; les autres paramètres gardent la même signification que précédemment. A des fins de simplicité, nous posons comme hypothèse que toutes les espèces ont le même taux de guérison  $\sigma_i$ , correspondant à la période moyenne  $1/\sigma_i = 7$  jours. Notre dernière hypothèse pour ce type de transmission réside dans le fait que nous considérons que les taux de transmission inter-spécifique sont égaux entre eux, ainsi que les taux de transmission intra-spécifique. En termes mathématiques, cela revient à admettre les conditions suivantes  $\phi_{ij} = \phi_{kl} \forall i, j, k, l, li \neq jk \neq l$  et  $\phi_{ii} = \phi_{jj}$ .

### Modélisation des maladies à transmission vectorielle

Les maladies vectorielles sont légèrement plus complexes à modéliser car elles impliquent deux types de communautés, la communauté des espèces de vecteurs de richesse spécifique  $m$  et la communauté des espèces de réservoirs de richesse spécifique  $n$ . De plus, les individus vecteurs restent infectieux jusqu'à leur décès comme cela est toujours supposé dans ce type de maladies (Anderson & May, 1991, Spielman & D'Antonio, 2001) à l'inverse des individus réservoirs pour lesquels l'infectiosité n'est pas permanente (donc

$\sigma_{1:m} = 0$  et  $\sigma_{m+1:n} = 365/7$ ). La force d'infection, reposant sur un processus fréquence-dépendant, peut être formulée de la façon suivante :

$$\lambda_i = \sum_{j=1}^{m+n} \phi_{ij} S_i \tau_i \frac{I_j}{N_j} \quad (2.6)$$

où  $N_j$  représente l'abondance de l'espèce  $j$ , les autres paramètres gardent la même signification que précédemment. Les contacts entre espèces sont aussi formulés différemment que précédemment car la transmission ne peut être effectuée d'un individu réservoir à un autre individu réservoir que par la piqûre d'un individu vecteur :

$$\phi_{1:m,m+1:n} = \phi_{[m+1:n,1:m]} = \theta_{1:m} t() \quad (2.7)$$

$$\phi_{m+1:n,m+1:n} = \phi_{1:m,1:m} = 0 \quad (2.8)$$

où  $\theta_{1:m}$  représente le taux de piqûre moyen des différentes espèces de vecteurs. Le comportement des espèces de vecteurs est représenté par la fonction  $t()$ . Un comportement généraliste des espèces de vecteurs sera alors possible si  $t() = \frac{1}{n}$  qui suppose que le taux de piqûre est réparti de façon équiprobable sur toutes les espèces de réservoirs. Il serait ainsi facile de remplacer le contenu de cette fonction par un autre terme pour prendre en compte d'autres types de préférences trophiques éventuelles d'une espèce de vecteur, ce que nous verrons plus loin. Enfin, puisque le risque majeur pour la santé publique humaine dans le cas de ces maladies vectorielles concerne plus particulièrement les piqûres d'un insecte vecteur infectieux, nous nous focaliserons sur la dynamique d'infectieux des espèces de vecteurs plutôt que sur celles des espèces de réservoirs.

## 2.2.2 Passage à l'échelle communautaire

### Structure des communautés

Maintenant que le cadre épidémiologique est posé, nous devons quantifier la composition spécifique des différentes communautés d'espèces hôtes. Il est tout à fait possible de calculer approximativement la composition et la richesse spécifique que peut supporter une communauté locale en combinant l'analyse de données et la modélisation mathématique. Il est, en effet, possible de lier le nombre d'espèces présentes dans une communauté locale et l'abondance de chacune des espèces qui la compose. Par exemple, pour une communauté ayant une richesse spécifique de valeur  $n$ ,  $p$  espèces présentent une abondance comprise entre 1 et 2 individus,  $q$  espèces une abondance entre 3 et 4 individus, et ainsi de suite. La relation qui est établie permet

de relier des “rangs“ d’abondance, appelés *octave* en anglais, et la richesse spécifique partielle dans chacun de ces rangs, ce qui alors autorise à calculer le nombre d’espèces totales abritées par la communauté.

Ces relations peuvent prendre différentes formes selon les communautés étudiées. Ainsi, en analysant un jeu de données sur une communauté de différentes espèces de papillons, Fisher (Fisher *et al.*, 1943) a montré que cette relation suivait une loi géométrique (Figure 2.3) dont la formulation mathématique est la suivante :

$$s = \rho x^N / N \quad (2.9)$$

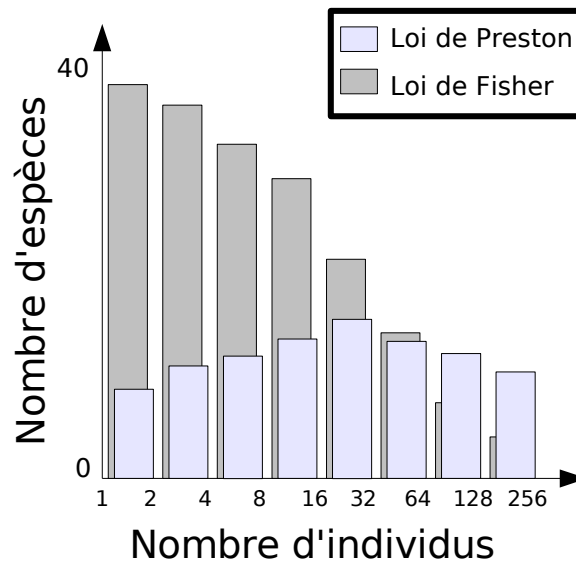
où  $s$  est le nombre d’espèces possédant  $n$  individus,  $x$  une constante positive propre à chaque communauté, et  $\rho$  un indicateur de la diversité d’espèces. Quelques années plus tard, Preston a démontré, en s’appuyant sur des données d’une communauté d’oiseaux, que cette relation prenait plus fréquemment la forme d’une relation log-normale (Preston, 1948, 1962, Figure 2.3) définie par l’équation suivante :

$$s = s_0 e^{-(aR)^2} \quad (2.10)$$

où  $s$  est la richesse spécifique dans un *octave*, octave lui-même distant de  $R$  *octave* par rapport à l’*octave* modal (l’*octave* modal représente ici celui avec la plus forte richesse spécifique),  $a$  est une constante calculée à partir des données empiriques et  $s_0$  est le nombre d’espèces dans l’*octave* modal. Cette relation reçut d’ailleurs quelques années plus tard un support théorique. En effet, la structure des communautés, autrement dit la richesse spécifique associée à chaque rang d’abondance des espèces, étant le fruit de l’addition de plusieurs facteurs sur un même phénomène, le théorème central limite devait aisément s’appliquer. Ce théorème statistique stipule qu’un phénomène sous l’influence de plusieurs facteurs doit tendre vers une loi normale quand le nombre de facteurs augmente vers l’infini (May, 1975). D’un point de vue biologique, les deux explications sont en fait valables. Lorsque le taux d’immigration d’espèces dans une communauté est modéré, cette relation va tendre vers une distribution log-normale. C’est le cas de ce que l’on observe généralement pour les espèces de vertébrés tels que les oiseaux. En revanche si le taux d’immigration d’espèces est élevé, comme c’est le cas chez les espèces d’invertébrés comme les papillons, la relation sera géométrique (Bell, 2001). L’unification entre ces deux relations n’est intervenue que récemment lorsque l’on a découvert qu’elles représentaient deux cas particuliers d’une autre distribution, appelée multinomiale à somme nulle (Hubbell, 2001).

Néanmoins, cette relation reste avant tout conceptuelle, et c’est pour cette raison que nous avons donc opté pour ces deux relations statiques (voir Figure

2.3) afin de prendre en compte une structure de communautés réaliste pour la transmission d'un agent pathogène. Comme nous l'indiquions précédemment, la loi de Preston (Preston, 1948) s'applique mieux aux communautés de vertébrés et nous l'utiliserons pour la communauté d'espèces de réservoirs. La loi de Fisher quand à elle sera appliquée aux communautés de vecteurs qui sont généralement des invertébrés tels que les tiques ou les moustiques.



**Fig. 2.3 :** Exemples de distribution des abondances dans les communautés animales. La loi de Preston est typique des communautés d'espèces de vertébrés, telles que les communautés de mammifères, tandis que la loi de Fisher est caractéristique des communautés d'invertébrés, telles que les communautés d'insectes.

### Paramètres démographiques des espèces estimés à partir de la masse corporelle moyenne

Maintenant que la structure et la composition des communautés sont définies, il ne reste plus qu'à quantifier les derniers paramètres écologiques importants variables entre les espèces, à savoir le renouvellement des individus. Pour cela, nous utilisons une relation allométrique déjà estimée (voir Encart 2.1, Leo & Dobson, 1996, West *et al.*, 1999), qui prend la forme suivante :

$$r_i = 0.6M_i^{-0.27} \quad (2.11)$$

où  $r_i$  est le taux de naissance (et dans notre cas également le taux de décès), et  $M_i$  la masse corporelle moyenne de l'espèce de rang  $i$ . Il convient donc maintenant de quantifier cette masse corporelle moyenne pour chaque espèce. Pour cela, nous considérons une relation utilisée avec succès par Cohen et ses collaborateurs (Cohen *et al.*, 2003) utilisant le "rang" de chacune des espèces lorsque elles sont classées de la moins massive à la plus massive :

$$\log(M_i) = f - g \times \log(j) \quad (2.12)$$

où  $f$  et  $g$  sont deux constantes que nous appellerons par la suite les coefficients de Cohen et  $j$  le rang de masse corporelle. Nous considérons ici que chaque octave représente un rang de masse.

Néanmoins, dans le cas des communautés de vecteurs, utilisées uniquement pour les maladies à transmission vectorielle, quelques hypothèses supplémentaires doivent être développées. Ainsi, les vecteurs ont "grossièrement" des durées de vie relativement similaires (Spielman & D'Antonio, 2001). Ainsi, plutôt que de prendre en compte leur masse corporelle moyenne, très faible, nous fixons leur durée de vie à 30 jours (Spielman & D'Antonio, 2001). L'autre cas particulier des maladies vectorielles est le fait que l'abondance en individus vecteurs est un élément clé de la dynamique de ces maladies (Anderson & May, 1991). Nous avons ainsi choisi de contrôler le rapport entre l'abondance d'individus vecteurs et l'abondance d'individus réservoirs en introduisant un nouveau paramètre  $q$  par l'équation suivante :

$$N_i = N_i \left( \sum_{j=1}^m N_j \times \sum_{k=m+1:m+n}^n N_k \right) \times q \quad (2.13)$$

### 2.2.3 Impact des caractéristiques de communautés sur la dynamique des maladies infectieuses

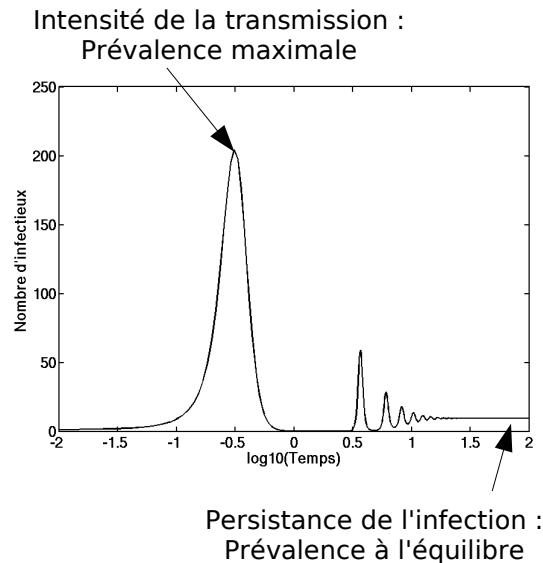
Maintenant que la caractérisation des communautés ainsi que les modalités de transmission d'un parasite à l'intérieur de ces communautés sont posées, nous pouvons donc analyser comment la richesse et la composition spécifique des communautés modifie la transmission d'une espèce de parasite. Une possibilité pour analyser la transmission de la maladie est de quantifier la valeur  $R_0$ . Il est possible de quantifier cette valeur en estimant la valeur propre dominante de la matrice dite *Next-Generation* qui caractérise le nombre de nouveaux individus infectés de la colonne  $j$  sur la colonne  $i$  (Diekmann *et al.*, 1990). Cette approximation a été montrée comme valable pour affirmer si le  $R_0$  est inférieur, égal ou supérieur à 1, soit sa position par rapport au seuil épidémique. Néanmoins, cette approximation n'a pas

été démontrée comme valide pour une quantification du  $R_0$ . Ainsi, cette approximation est clairement insuffisante car nous souhaitons rendre compte de façon quantitative de l'impact de la structure des communautés sur la transmission d'un agent pathogène. C'est pour cette raison que nous nous focalisons sur deux caractéristiques de la dynamique épidémique, à savoir le niveau de persistance du parasite et l'intensité de sa transmission. Le niveau de persistance du parasite représente la prévalence (en proportion ou en nombre d'individus infectés suivant le cas considéré) à l'équilibre dans la communauté des espèces hôtes. Parce que notre système n'est pas linéaire et implique un grand nombre d'équations différentielles, nous utilisons la résolution numérique de notre système d'équations. Nous gardons la prévalence, en proportion ou en nombre d'individus infectés, du parasite dans la communauté d'hôtes (après 20 années de résolution numérique) suite à l'introduction d'un individu infectieux chez l'espèce la plus susceptible. L'analyse analytique n'a pas donné de résultats. Selon nos simulations, l'équilibre est atteint après 20 ans. L'intensité de la transmission est quand à elle estimée par la prévalence maximale du nombre d'individus infectieux dans la communauté d'hôtes, exprimée en proportion ou en nombre d'individu infectés selon le cas. On retrouve d'ailleurs dans cette estimation l'idée du  $R_0$  car nous nous focalisons sur le premier pic épidémique lorsque peu d'individus sont encore immunisés. La figure 2.4 schématise les indicateurs épidémiques que nous explorons.

Nous analysons ici quatre paramètres clés de la structure des communautés d'hôtes : (i) la distribution des masses corporelles moyennes des espèces, (ii) la composition spécifique des communautés, (iii) la distribution des fréquences de susceptibilités et enfin (iv) la forme de la matrice de contact intra-et inter-spécifique.

### **Impact de la distribution des paramètres démographiques des espèces hôtes**

Intuitivement, nous pouvons penser que, pour une infection dont l'agent infectieux permet le développement d'une immunité permanente, la distribution des masses corporelles moyenne, et donc les taux de naissance et de décès des différentes espèces hôtes, modifient dans des proportions connues l'intensité de la transmission du parasite. En effet, le nombre maximal d'infectieux intervient lors du premier pic épidémique lorsque le nombre d'individus immunisés est encore relativement faible et que, en conséquence, le renouvellement des susceptibles n'intervient pas encore de façon importante (Grenfell & Dobson, 1995). Aussi, nous nous focalisons ici sur la persistance du parasite. En effet, la masse corporelle moyenne des espèces, puisqu'elle conditionne

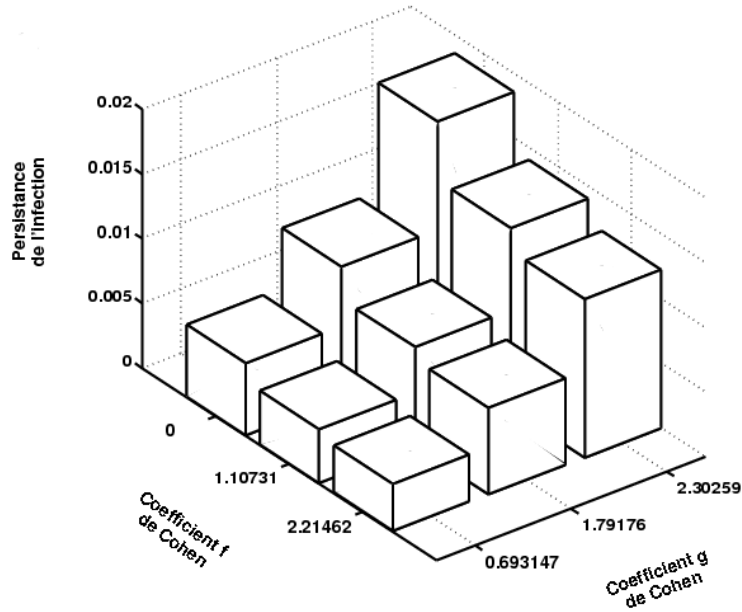


**Fig. 2.4 :** Schématisation des paramètres épidémiques étudiés. La prévalence maximale est considérée dans notre étude comme révélatrice de l'intensité de la transmission dans la communauté d'espèces hôtes. La prévalence à l'équilibre est, quant à elle, considérée comme le niveau de persistance de l'infection.

le taux de renouvellement des espèces grâce à la relation allométrique, va jouer un rôle important en donnant aux espèces les plus longévives un temps d'immunité plus long, influant ainsi sur le niveau de persistance du parasite. Cette idée est confirmée pour les maladies à transmission directe (Figure 2.5). Les deux paramètres de Cohen,  $f$  et  $g$ , influencent de deux façons différentes le niveau de persistance de la maladie comme cela était attendu. En effet, le coefficient  $f$ , caractérisant l'ordonnée à l'origine de la relation liant le rang de l'espèce et sa masse corporelle moyenne, influence négativement le niveau de persistance de l'agent pathogène. L'augmentation de ce coefficient conduisant à une plus forte masse corporelle en moyenne, cela entraîne un renouvellement des individus moins fréquent parmi les espèces qui a pour effet d'augmenter la durée moyenne de l'immunité dans la communauté. En revanche, l'accroissement du coefficient  $g$  traduit une forte diversité des masses corporelles moyennes et implique une durée moyenne d'immunité réduite. Il est donc tout à fait compréhensible que l'augmentation de coefficient conduise à une augmentation du niveau de persistance.

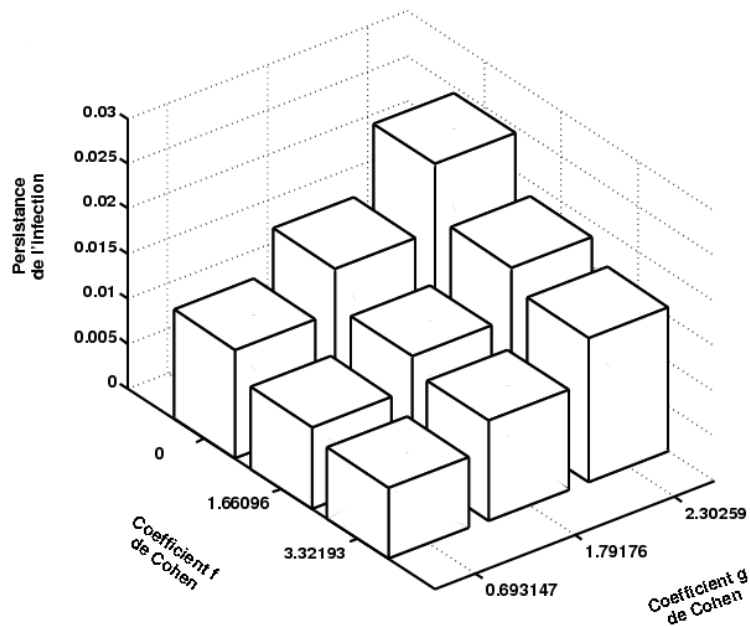
L'effet de la distribution des masses corporelles des espèces de réservoirs est similaire pour les maladies à transmission vectorielle (Figure 2.6). Les espèces





**Fig. 2.5 :** Illustration de la relation entre la distribution des masses corporelles moyennes des espèces de réservoirs et de la persistance des infections à transmission directe. Une forte ordonnée à l'origine de la relation liant le rang à la masse corporelle (coefficient  $f$ ) conduit à un plus grand nombre d'espèces de forte masse corporelle impliquant un renouvellement des individus plus lent. À l'inverse, une forte valeur du coefficient  $g$  implique une plus grande diversité dans les masses corporelles, conduisant à un plus grand nombre d'espèces de faible masse et ainsi un renouvellement des individus plus rapide. Paramètres utilisés :  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $n = 8$ ,  $1/\sigma = 7$  jours,  $\tau_{1:n} = 0.5$ ,  $\phi_{[i,i]} = 10^{-3}$ ,  $\phi_{[i,j], i \neq j} = 10^{-3}$ .

de vecteurs ayant une durée de vie fixée arbitrairement, il n'est donc pas pertinent d'analyser la distribution des masses dans la communauté de vecteurs. D'un point de vue écologique, nous pourrions donc espérer que les communautés de réservoirs caractérisées par des espèces avec une faible masse corporelle, comme les rongeurs, affichent un niveau de persistance du parasite plus important que pour les parasites rencontrés dans les communautés de masse plus importante. Néanmoins, d'autres facteurs doivent être pris en compte. Le premier est la différence intrinsèque des agents pathogènes qui n'affichent pas tous, loin s'en faut, les mêmes propriétés de transmission. Le deuxième facteur est le fait que les maladies touchant les communautés d'espèces avec une faible masse corporelle, comme dans le cas des rongeurs, sont des ma-



**Fig. 2.6 :** Illustration de la relation entre la distribution des masses corporelles moyennes des espèces de réservoirs et de la persistance des infections à transmission vectorielle. Le même mécanisme que précédemment peut être invoqué. Paramètres utilisés  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $\rho = 2$ ,  $n = 8$ ,  $1/\sigma = 7$  jours,  $\tau_{1:n} = 0.5$ ,  $q = 2$ ,  $m = 1$ , paramètres pour la communauté de vecteurs  $1/b = 1/d = 30$  jours,  $1/\sigma = 0$ ,  $1/\theta = 10$  jours.

ladies pour lesquelles aucune immunité n'est décelée (Schmaljohn & Hjelle, 1997), conduisant d'un point de vue mathématique à utiliser un modèle *SI* plutôt qu'un modèle *SIR*. Ainsi, dans les maladies sans immunité, il n'y a plus d'individus immunisés qui pourrait bloquer la transmission du parasite et rendre cette transmission dépendante du recrutement en susceptibles. Par conséquent, la distribution des masses corporelles moyennes ne joue donc pas sur ce type de maladie. Il est également important de noter que la persistance de l'infection n'est pas modifiée par les autres caractéristiques des communautés. En conséquence, nous nous concentrerons au cours des prochaines étapes de ce chapitre sur l'intensité de la transmission du parasite.

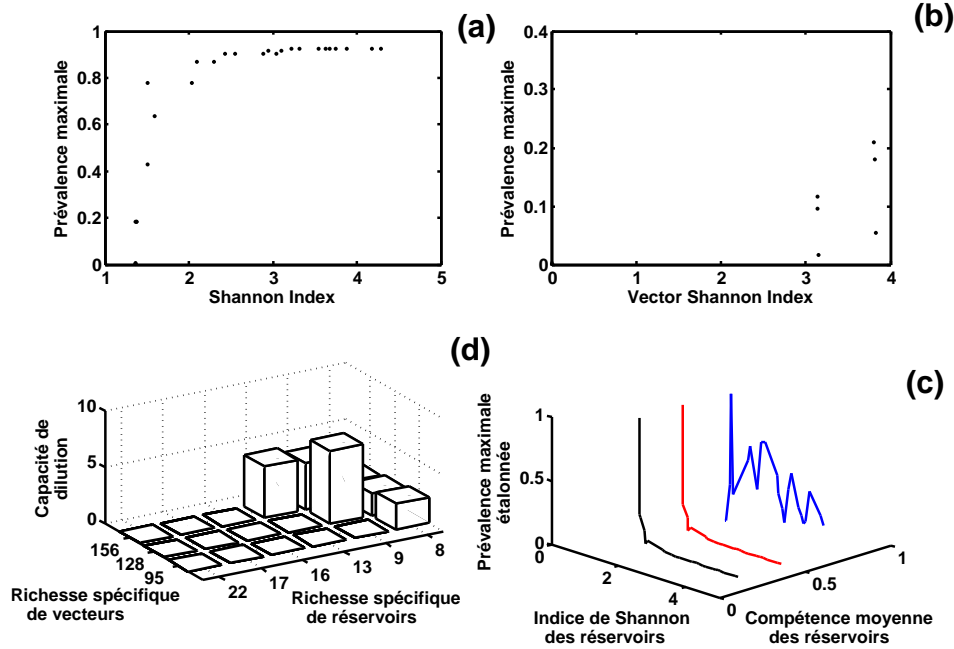
### Impact de la structure des communautés d'espèces

Comme nous l'avons expliqué précédemment, la relation entre la richesse spécifique d'une communauté d'espèces et l'abondance de chacune de ces

espèces est différente suivant le groupe taxonomique que l'on étudie (Fisher *et al.*, 1943, May, 1975, Preston, 1962).

Dans ce cadre de communautés d'espèces hôtes réalistes, les maladies à transmission directe demeurent probablement le cas le plus simple à étudier. Dans une étude précédente, Dobson (Dobson, 2004) a montré que l'ajout additif d'une espèce dans une communauté conduisait à une augmentation du  $R_0$  alors que Rudolf et Antonovics montraient que l'ajout substitutif d'espèces hôtes pouvait conduire à une diminution de la transmission du parasite. Il est donc tout à fait pertinent de se demander comment l'ajout compétitif d'une ou plusieurs espèces hôtes, c'est-à-dire en considérant les répercussions que l'ajout d'une ou plusieurs espèces hôtes peut avoir sur les autres espèces hôtes présentes dans la communauté, modifie l'intensité de la transmission du parasite. Puisque nous nous focalisons sur des communautés réalistes, l'augmentation de la richesse spécifique va conduire, dans notre cas, à une modification de la composition des communautés. Il est donc plus judicieux d'utiliser un autre indicateur que la richesse spécifique. L'indicateur le plus fréquemment utilisé reste l'indice de diversité de Shannon (Shannon, 1948). Sa simple formulation mathématique,  $H = -\sum_i p_i \times \log(p_i)$  où  $p_i = N_i / \sum_i N_i$ , permet de prendre en compte aussi bien la richesse spécifique que l'hétérogénéité des abondances au sein de la communauté d'espèces hôtes. La figure 2.7a montre que cet indice de Shannon entraîne lui aussi une augmentation de l'intensité de la transmission. Ceci est dû au fait que, dans le cadre de la loi de Preston, l'augmentation de la richesse spécifique entraîne elle aussi une augmentation de l'abondance totale de la communauté (May, 1975). Ainsi, l'ajout compétitif tend plus vers l'ajout additif que vers l'ajout substitutif. Néanmoins, un facteur pouvant se révéler confondant pour les études s'appuyant sur des données de terrain a pu être détecté. La figure 2.7a montre la prévalence maximale, en nombre d'individus infectés, observée pour toute la communauté. En revanche, si l'on se focalise sur la prévalence maximale en proportion d'individus infectés dans toute la communauté, la relation inverse est détectée (résultat non illustré). Ceci peut être aisément compris car l'augmentation de la richesse spécifique au sein de la communauté d'espèces hôtes implique une augmentation de l'abondance totale de la communauté plus importante que l'augmentation du nombre d'individus infectieux. C'est l'application directe de l'effet de dilution "densité-dépendant" décrit par Rudolf et Antonovics (Rudolf & Antonovics, 2005). Il convient donc d'être prudent lorsque l'on observe sur des données une diminution de la proportion d'individus infectieux en fonction de la richesse spécifique car il est possible que le nombre d'individus infectieux, pour sa part, augmente.

Pour les maladies à transmission vectorielle, la situation est une fois encore plus complexe car elle est composée de deux communautés d'espèces hôtes



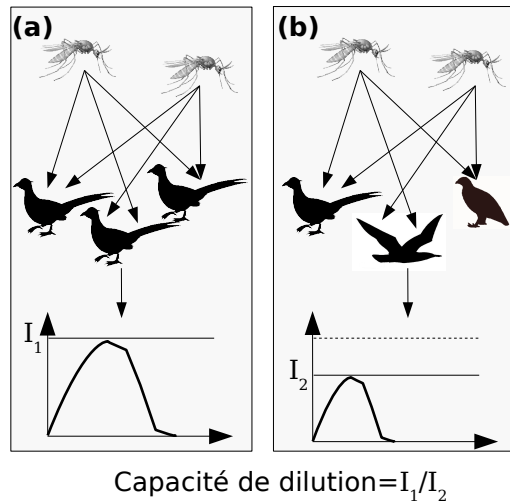
**Fig. 2.7 :** Relation entre les caractéristiques des communautés d'hôtes et l'intensité de la transmission du parasite. (a) Pour les maladies à transmission directe, une augmentation de l'indice de Shannon  $H$  de la communauté d'espèces réservoirs conduit à une augmentation de la prévalence maximale comme cela était suspecté par les précédents résultats. (b) Dans le cadre des maladies à transmission vectorielle, une augmentation de l'indice de Shannon  $H$  de la communautés d'espèces de vecteurs conduit également à une augmentation de la prévalence maximale du parasite. (c) La communauté d'espèces de réservoirs affiche, quand à elle, un effet opposé comme attendu par l'application de l'effet de dilution. Il est important de noter que cette relation peut être perturbée dans le cas d'une forte susceptibilité moyenne car les espèces de réservoirs fortement susceptibles deviennent trop importantes. Enfin, l'impact synergique des communautés d'espèces vecteurs et d'espèces réservoirs sur la capacité de dilution (voir texte principal et figure 2.8) est affiché dans la partie (d). Lorsque la richesse spécifique en vecteurs augmente, la capacité de dilution est diminuée à cause de la compensation des repas de sang pris sur des espèces réservoirs faiblement compétentes. L'augmentation de la richesse spécifique en vecteurs permet également le démarrage d'une épidémie dans une situation où cela était impossible sans l'ajout d'abondance de ces espèces de vecteurs faiblement susceptibles. L'augmentation de la richesse spécifique de la communauté de réservoirs conduit quand à elle à une augmentation de la capacité de dilution par simple application de l'effet de dilution. Paramètres utilisés : (a) :  $f = 0.6931$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma = 7$  jour,  $\phi_{[i,j]i \neq j} = 10^{-3}$ ,  $\phi_{ii} = 1$ ,  $\alpha = 0.1$ ,  $\beta = 1$  (b) :  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $n = 8$ ,  $f = 0.6931$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma = 7$  jours,  $1/b_{1:m} = 1/d_{1:m} = 30$  jours,  $1/\sigma_{1:m} = 0$ ,  $\alpha = 0.02$ ,  $\beta = 5$ ,  $\tau_{30} = 0.5$ ,  $1/\theta = 10$  jours (c) :  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $\rho = 2$ ,  $f = 0.6931$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma_{m+1:m+n} = 7$  jours,  $1/b_{1:m} = 1/b_{1:m} = 30$  jours,  $\sigma_{1:m} = 0$ ,  $\alpha = 0.02$ ,  $\beta = 5$ ,  $m = 15$ ,  $1/\theta = 10$  jours (d) :  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $\rho = 2$ ,  $f = 0.6931$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma_{m+1:m+n} = 7$  jours,  $1/b_{1:m} = 1/b_{1:m} = 30$  jours,  $\sigma_{1:m} = 0$  jours, espèces vecteurs :  $\alpha = 8.1$ ,  $\beta = 1/9$ , espèces réservoirs :  $\alpha = 0.25$ ,  $\beta = 2$ ,  $m = 15$ ,  $1/\theta = 10$  jours.

différentes. Comme l'on pouvait s'y attendre d'après la littérature sur le sujet (Anderson & May, 1991), nous avons montré que l'augmentation de la richesse spécifique de la communauté de vecteurs, en augmentant le nombre d'individus vecteurs, conduit à une augmentation de l'intensité de la transmission de l'agent pathogène (Figure 2.7b). Mais dans ce cas ci, ce n'est pas tant la richesse spécifique en espèces de vecteurs qui conduit à une augmentation de l'intensité de la transmission du parasite, mais c'est l'augmentation du rapport entre l'abondance en individus vecteurs et l'abondance en individus réservoirs. Dans le cas exposé ci-dessus, nous avons relâché la contrainte sur ce rapport, introduit par la variable  $q$ , afin de ne pas fausser l'impact de la richesse spécifique en vecteurs.

La deuxième communauté en présence est celle des espèces réservoirs. Nous avons analysé séparément l'augmentation de la richesse spécifique et la susceptibilité moyenne afin de prendre en compte les effets synergiques qui pouvaient être rencontrés. Comme nous l'avons vu dans les précédentes parties, l'augmentation de la richesse spécifique de la communauté d'espèces réservoirs conduit à une diminution de la transmission de la maladie, au moins pour des moyennes de susceptibilité faibles ou modérées (Figure 2.7c). C'est un effet direct de l'application de l'effet de dilution. Néanmoins, pour une susceptibilité moyenne plus élevée, la diminution de l'intensité de transmission du parasite en fonction de l'augmentation de la richesse spécifique semble bien moins évidente. Cet effet est dû au nombre élevé d'espèces réservoirs fortement susceptibles ce qui souligne donc la forte importance de la composition en espèces dans la communauté.

Maintenant que nous avons analysé les contraintes exercées par les communautés des espèces de vecteurs et de réservoirs pour les maladies à transmission vectorielle, la dernière étape est de prendre en compte l'effet combiné de ces deux composantes. Ainsi, nous avons créé un autre indicateur, appelé "capacité de dilution", qui quantifie la capacité que peut avoir un système épidémiologique à diluer la transmission d'un agent pathogène. Cet indicateur est calculé comme le rapport de prévalence maximale observée entre deux communautés de réservoirs ayant une structure identique : une première communauté présentant une variance minimale de susceptibilité (engendrant donc un effet de dilution minimal), et une seconde communauté possédant une variance maximale de susceptibilité (engendrant alors un effet de dilution maximal). La figure 2.8 schématise le calcul de cet indicateur. Autrement dit, cet indicateur calcule la dilution maximale que peut supporter un système épidémiologique en fonction de la structure des communautés des espèces de vecteurs et de réservoirs.

Le calcul de la capacité de dilution donne lieu à trois effets différents de la structure des communautés d'hôtes (Figure 2.7d). Une augmentation de la



**Fig. 2.8 :** *Illustration de la capacité de dilution. En considérant deux systèmes avec les mêmes structures de communautés et l'un avec une variance minimale de susceptibilités de réservoirs (a), et l'autre une variance maximale de susceptibilités de réservoirs (b). La capacité de dilution représente le rapport entre les intensités de transmission de ces deux systèmes.*

richesse spécifique en espèces de vecteurs conduit à une diminution de la capacité de dilution. En effet, les repas de sang pris sur des individus réservoirs faiblement susceptibles ont tendance à être compensés par l'augmentation de ces repas de sang, augmentation qui est inhérente à l'augmentation de la richesse spécifique en espèces de vecteurs. L'augmentation de la richesse spécifique en vecteurs peut également conduire au démarrage d'une épidémie dans des situations où il n'y a pas de dynamique épidémique. En résumé, nous avons montré que l'ajout d'espèces de vecteurs, même faiblement susceptibles, peut induire un démarrage épidémique uniquement en augmentant l'abondance en individus vecteurs. Enfin, comme cela pouvait être attendu, l'augmentation de la richesse spécifique en réservoirs conduit à une augmentation de la capacité de dilution tout simplement par l'accroissement du nombre d'espèces de réservoirs faiblement susceptibles.

Ces résultats sur l'impact de la structure des communautés sont particulièrement importants pour les maladies vectorielles possédant un large spectre d'hôtes, aussi bien en espèces de vecteurs qu'en espèces de réservoirs. En effet, si la capacité de dilution peut être diminuée, ou au contraire renforcée, par l'augmentation de la richesse spécifique en espèces hôtes, le type de dilution exercé dépendra donc des conditions locales où ces parasites circulent.

Un exemple concret est celui la fièvre West Nile pour laquelle une grande hétérogénéité dans les prévalences est observée, aussi bien sur le territoire nord-américain qu'en Europe sans toutefois qu'un consensus existe parmi la communauté scientifique.

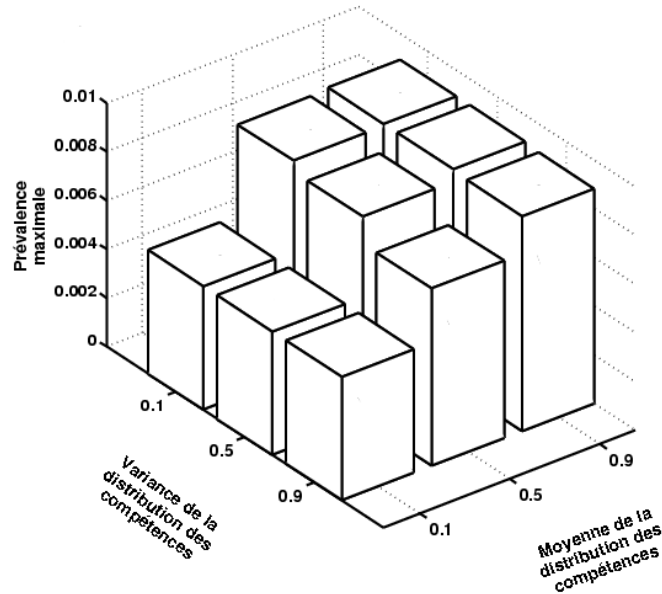
### **Impact de la distribution des fréquences de susceptibilités**

Un autre paramètre clé est la distribution des fréquences de susceptibilités des espèces hôtes présentes dans la communauté locale. Nous allons donc, dans cette partie, considérer la structure des communautés d'hôtes comme constante et s'intéresser uniquement à la composition en susceptibilités des espèces hôtes.

Pour les maladies à transmission directe (Figure 2.9), la moyenne des susceptibilités présentes conditionne le niveau d'intensité de la transmission du parasite. En d'autres termes, le remplacement d'une espèce de réservoir par une autre espèce, plus susceptible, conduit à une plus forte intensité de la transmission du parasite. En conséquence, le remplacement de cette espèce de réservoir par une espèce moins susceptible impliquera une transmission de la maladie moins intense. Mais le résultat surprenant ici est que la variance de cette distribution de susceptibilité n'intervient pas dans l'intensité de transmission de l'agent pathogène. En termes biologiques, si deux communautés d'espèces réservoirs ont la même susceptibilité moyenne, mais qu'elles diffèrent dans leur variance, alors l'intensité de la transmission de l'agent parasitaire ne sera pas fondamentalement modifiée.

Concernant les infections à transmission vectorielle, la distribution des fréquences de susceptibilités opère de façon identique pour la communauté d'espèces de vecteurs (figure 2.10).

En revanche, un autre schéma est visible pour cette distribution dans la communauté d'espèces de réservoirs (Figure 2.11). Si dans les deux cas, l'augmentation de la susceptibilité moyenne des espèces composant la communauté conduit à une augmentation de l'intensité de la transmission du parasite, l'augmentation de la variance de la susceptibilité des espèces réservoirs joue quant à elle une dilution de la transmission de l'agent pathogène. C'est l'application directe de l'effet de dilution telle que proposée par Ostfeld et ses collaborateurs (Ostfeld & Keesing, 2000a). En effet, l'augmentation de cette variance conduit à un plus grand nombre d'espèces réservoirs faiblement susceptibles. Cette augmentation d'hôtes réservoirs faiblement susceptibles conduit à un plus grand nombre de repas de sang effectués par les individus vecteurs sur ces individus, à condition que leur comportement trophique soit généraliste. Ces vecteurs infecteront donc dans une plus faible proportion des individus réservoirs, qui ne pourront donc pas à leur tour infecter



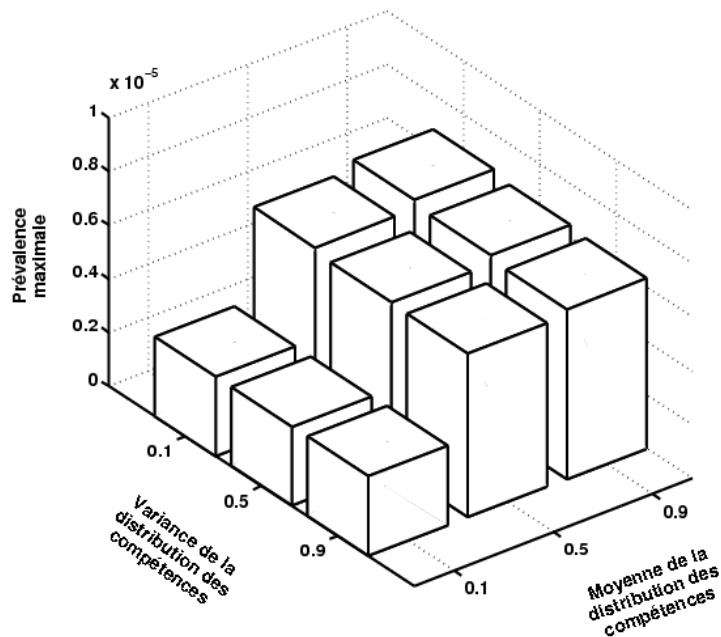
**Fig. 2.9 :** Relation entre la distribution des fréquences de susceptibilités de la communauté de réservoirs et la prévalence maximale des infections à transmission directe. L'intensité de la transmission de l'agent pathogène est conditionnée par la moyenne des susceptibilités rencontrées dans les communautés. En revanche, la variance des susceptibilités ne joue aucun rôle, montrant ainsi que la diversité de ces susceptibilités joue dans ce type de transmission de parasite un rôle minime. Paramètres utilisés :  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $n = 8$ ,  $f = 0.6931$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma = 7$  jours,  $\phi_{[i,j]i \neq j} = 10^{-3}$ ,  $\phi_{ii} = 1$ .

de nouveaux individus vecteurs, conduisant à une plus faible intensité de transmission chez les espèces de vecteurs. Dans la nature, il est très probable qu'une relation existe entre la variance de susceptibilité des espèces hôtes et la richesse spécifique locale, ce qui permet d'expliquer l'observation de l'effet de dilution par Ostfeld et ses collaborateurs, sans qu'à notre connaissance cela ait été démontré.

### Impact de la distribution des contacts entre espèces hôtes

La dernière caractéristique importante des communautés d'hôtes est le schéma de contact entre les espèces au sein de ces communautés. Tous les résultats précédents supposaient, pour les maladies à transmission directe,

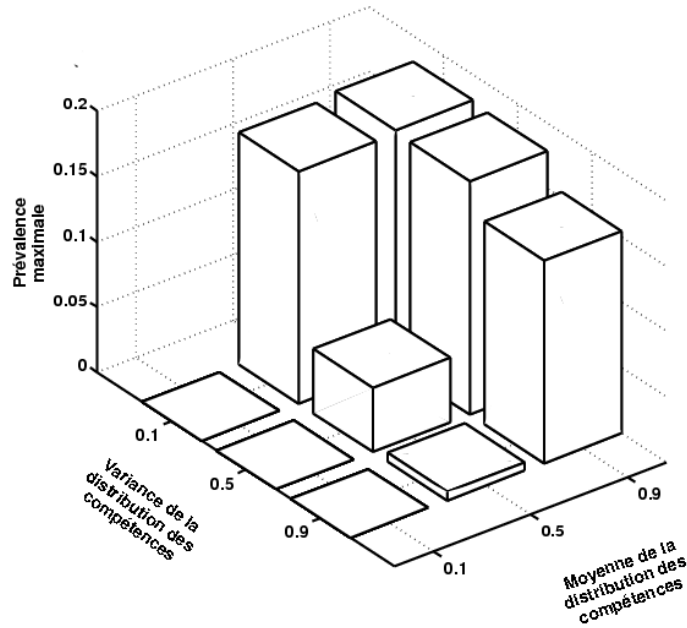




**Fig. 2.10 :** Relation entre la distribution des fréquences de susceptibilités de la communauté de vecteurs et la prévalence maximale dans cette même communauté. Un résultat similaire à celui observé pour les maladies à transmission directe est rencontré pour la distribution des fréquences de susceptibilités dans la communautés des vecteurs. Paramètres utilisés :  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $n = 33$ ,  $f = 0.6931$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma = 7$  jours,  $m = 33$ ,  $1/b_{1:m} = 1/d_{1:m} = 30$  jours,  $1/\sigma_{1:m} = 0$  jours, espèces réservoirs :  $\alpha = 0.5$ ,  $\beta = 1$ ,  $\rho = 2$ ,  $1/\theta = 10$  jours.

que le taux de transmission du parasite entre toutes les espèces hôtes était exactement le même. De plus, concernant les parasites à transmission vectorielle, il était admis un comportement trophique généraliste des espèces de vecteurs. Ces hypothèses vont maintenant être relâchées.

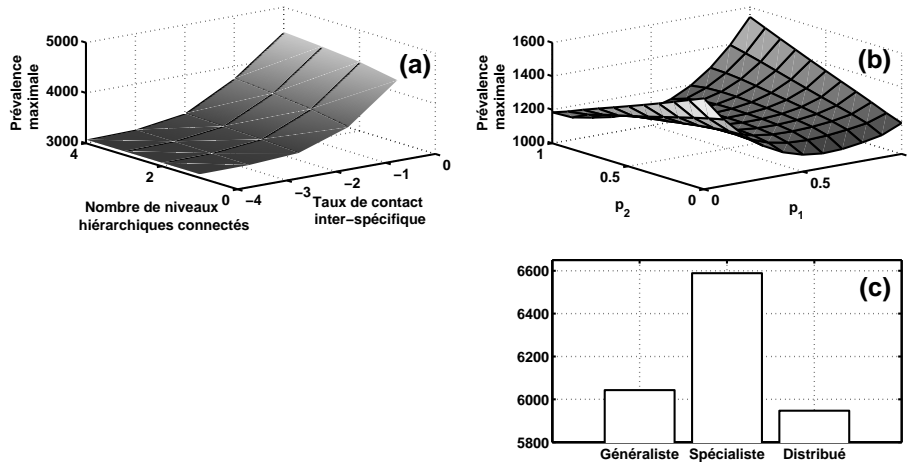
Pour les maladies à transmission directe, le schéma des contacts entre espèces et l'intensité de ces contacts peut prendre une infinité de forme. Aussi, dans un souci de simplification, nous avons choisi d'utiliser une matrice de contact hiérarchique incluant uniquement deux paramètres : (i) le taux de contact inter-spécifique, et (ii) le nombre de niveaux hiérarchiques connectés entre eux  $c$ . Pour cela, nous classons toutes les espèces de réservoirs par leur susceptibilité, qui représenteront donc les rangs hiérarchiques et chaque espèce de rang  $k$  sera connectée avec les espèces de rang  $k+c$ . Ainsi, lorsque la valeur de  $c$  augmente, le nombre de connexions entre espèces augmente également.



**Fig. 2.11 :** Relation entre la distribution des fréquences de susceptibilités de la communauté de réservoirs et la prévalence maximale dans la communautés de vecteurs. La variance de la susceptibilité de la communauté des espèces réservoirs est négativement liée avec l'intensité de la transmission du parasite en assurant un plus grand nombre d'espèces réservoirs faiblement susceptibles, favorisant l'apparition d'un effet de dilution. Paramètres utilisés :  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $n = 33$ ,  $f = 0.6931$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma_{m+1:m+n} = 7$  jours,  $m = 1$ ,  $\rho = 2$ ,  $1/b_{1:m} = 1/d_{1:m} = 30$  jours,  $1/\sigma_{1:m} = 0$  jours,  $\tau_1 = 0.5$ ,  $\rho = 2$ ,  $1/\theta = 10$  jours.

La figure 2.12a montre l'existence d'un seuil pour la diffusion globale dans toute la communauté d'espèces. Nous montrons ici que ce seuil est principalement dû au taux de contact inter-spécifique et que le nombre de rangs connectés entre eux ne joue qu'un rôle modéré. C'est un résultat intéressant car il montre que, lorsqu'il existe une chaîne de transmission entre chaque espèce hôte pouvant impliquer plusieurs espèces hôtes différentes (ce qui est notre cas ici puisque la matrice de contacts est hiérarchique), il suffit que le taux de contacts inter-spécifique soit suffisant pour déclencher une épidémie dans toute la communauté.

Pour les maladies à transmission vectorielle, la situation est une fois encore plus complexe. Pour comprendre quels peuvent être les différents schémas rencontrés, nous nous basons dans un premier temps sur un système beau-



**Fig. 2.12 :** Impact du schéma de contacts entre espèces au sein d'une communauté d'hôtes sur la transmission d'un agent pathogène. (a) En prenant comme hypothèse pour les maladies à transmission directe que les contacts entre espèces s'effectuent de façon hiérarchique, nous pouvons observer un seuil pour le taux de contact inter-spécifique au delà duquel la diffusion touche toutes les espèces au sein de la communauté. (b) Résultats d'un système simple avec deux espèces de vecteurs et deux espèces de réservoirs. Chacune des espèces de vecteurs à une propriété  $p_i$  caractérisant la préférence trophique accordée à l'espèce de réservoir 1. Trois situations différentes peuvent être observées. Lorsque  $p_i = p_2 = 1$  ou  $p_i = p_2 = 0$ , les deux espèces de vecteurs sont préférentiellement attachées à la même espèce de réservoir, conduisant à une transmission du parasite plus intense. Lorsque  $p_1 = p_2 = 0.5$ , chacune des deux espèces de vecteurs a un comportement généraliste, conduisant à une diminution de l'intensité de transmission du parasite. Enfin, lorsque  $p_1 = 0$  et  $p_2 = 1$  ou réciproquement, chaque espèce de vecteur est préférentiellement attaché à une espèce de réservoir, conduisant à une transmission plus intense du parasite que dans le cas d'un comportement généraliste, mais moins intense que dans le cas d'un comportement spécialiste. (c) Les résultats précédents (voir b) restent valides si l'on considère les trois situations schématisées (généraliste, spécialiste et distribuée) dans une communauté d'espèces réalistes. Ces résultats restent similaires dans un contexte de communauté réaliste si l'on se focalise sur chacun de ces cas extrêmes. Paramètres utilisés : (a) :  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $f = 0.6931$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma = 7$  jours,  $\alpha = 0.1$ ,  $\beta = 1$  (b) :  $1/\sigma_{1,2} = 7$  jours,  $1/\theta = 10$  jours (c) :  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $\rho = 2$ ,  $f = 2.3026$ ,  $g = 2.0959$ ,  $1/\sigma_{m+1:m+n} = 7$  jours,  $1/b_{1:m} = 1/b_{1:m} = 30$  jours,  $1/\sigma_{1:m} = 0$  jours,  $1/\theta = 10$  jours,  $\rho = 20$ .

coup plus simple avec uniquement 2 espèces de vecteurs et 2 espèces de réservoirs. Chacune des espèces de vecteurs possèdent une propriété  $p_i$  représentant la préférence de l'espèce de vecteur  $i$  pour l'espèce de réservoir 1. La figure 2.12b montre l'influence de ces deux paramètres sur l'intensité de la transmission du parasite. Ainsi, trois grand cas de figure peuvent être discutés. Le premier, lorsque  $p_1$  et  $p_2$  sont égales à 1 ou lorsque ces deux valeurs sont égales à 0, les deux espèces de vecteurs vont se nourrir sur la même espèce de réservoir, conditionnant une forte prévalence maximale de l'agent pathogène. Lorsque ces deux paramètres valent 0.5, chacune des espèces de vecteurs se nourrit de façon équiprobable sur les deux espèces de réservoirs, révélant une intensité de transmission du parasite plus faible. Enfin, lorsque ces deux valeurs sont diamétralement opposées (i.e.  $p_1 = 0, p_2 = 1$  ou  $p_1 = 1, p_2 = 0$ ), chacune des espèces de vecteurs est spécialisée sur une espèce de réservoir différente, conduisant à un comportement que nous appellerons "distribué" et qui affiche un niveau de transmission du parasite plus élevé que dans le cas d'un comportement généraliste, mais plus faible que dans le cas d'un comportement spécialiste. Cette situation correspond également à deux systèmes déconnectés entre eux.

Ce modèle simple avec deux espèces de vecteurs et deux espèces de réservoirs a permis de dégager les principaux cas extrêmes de comportements trophiques. Nous avons ainsi testé ces trois cas extrêmes dans un contexte de communauté de réservoirs et de vecteurs réaliste. Nos résultats montre que le comportement distribué est celui qui affiche la plus faible intensité de transmission, suivi par le comportement généraliste et enfin le comportement spécialiste (Figure 2.12c). Ces résultats restent cohérents avec ceux décrits précédemment.

### **Est-ce que la théorie est confortée par les données ?**

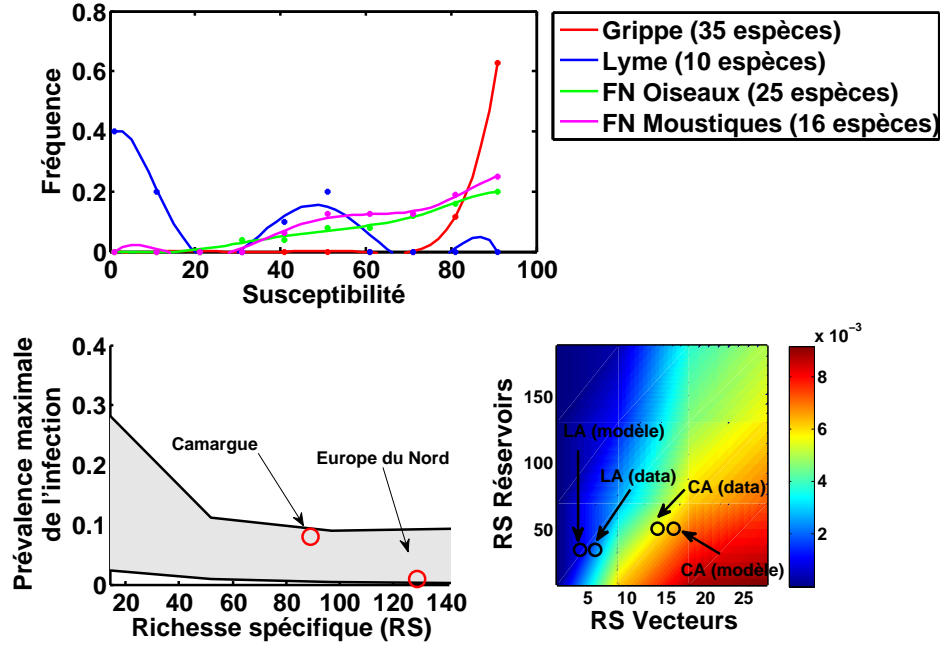
Nous avons voulu ensuite savoir si nos résultats théoriques rejoignaient les résultats empiriques rencontrés dans la littérature. Pour cela, nous avons débuté une analyse de données qui, loin d'avoir la prétention d'être exhaustive, permet de tester si nos hypothèses de travail ainsi que notre cadre théorique peuvent participer à une meilleure compréhension des systèmes épidémiologiques dans la faune sauvage.

Dans un premier temps, nous avons calculé la distribution des fréquences de susceptibilités sur trois maladies différentes : (i) les gripes aviaires faiblement pathogènes, (ii) la maladie de Lyme, et (iii) la fièvre du Nil occidental. Nous avons pour cela utilisé des études expérimentales pour la maladie de Lyme (LoGiudice *et al.*, 2003) et pour la fièvre West Nile (Goddard *et al.*,

2002, Komar, 2003). Concernant les gripes aviaires faiblement pathogènes, nous avons utilisé une étude portant sur la prévalence à l'échelle mondiale des virus de grippe chez les oiseaux (Olsen *et al.*, 2006). Ces distributions de susceptibilités sont exposées dans la figure 2.13a. Enfin, nous avons utilisé une relation polynomiale pour lisser ces fréquences de susceptibilités.

Pour tester notre cadre théorique sur les maladies à transmission directe, nous avons donc calculé les caractéristiques de communautés aviaires en Camargue et en Europe du Nord que nous avons assumé comme similaires (soit les valeurs  $s_0$  et  $z$ ). Les paramètres  $f$  et  $g$  ont ensuite été fixés pour correspondre à des masses corporelles moyennes correspondant à ce type d'espèces (les valeurs sont reportées dans la légende de la figure 2.13). La figure 2.13b montre la relation entre la persistance de la maladie et la richesse spécifique de la communauté de réservoirs. Les points rouges, décrivant les prévalences trouvées en Camargue et en Europe du Nord (Fouchier *et al.*, 2003, Lebarbenchon *et al.*, 2007), semble donc correspondre à la relation que nous modélisons. Ce premier résultat encourageant sur les maladies à transmission directe montre que les caractéristiques de communautés d'espèce réservoirs peuvent jouer un rôle important sur le niveau d'intensité de transmission d'un agent pathogène. Toutefois, d'autres résultats d'observations mériteraient de compléter cette validation. On aperçoit d'ailleurs ici le biais que nous exposions précédemment de considérer la proportion d'individus infectieux plutôt que le nombre d'individus infectieux dans la communauté d'espèces hôtes. Bien que le nombre d'individus infectieux augmente, la prévalence de la maladie diminue parce que l'abondance de la communauté d'espèces réservoirs augmente plus rapidement que le nombre d'individus infectieux.

Notre deuxième exemple concerne la fièvre du Nil occidental. Cette pathologie, qui comprend un large spectre d'espèces vecteurs et réservoirs, nous permet plus aisément de tester nos hypothèses de travail suivant lesquelles la structure de communautés des espèces vecteurs et réservoirs joue un rôle primordial sur la transmission des agents pathogènes. Nous avons ainsi calculé (figure 2.13c) la persistance de la maladie chez les espèces de vecteurs en fonction de la richesse spécifique en vecteurs et en réservoirs en appliquant la distribution des fréquences de susceptibilités calculées à partir de données expérimentales issues de travaux originaux. Deux situations épidémiologiques concrètes ont été ajoutées sur la figure (points noirs). Il s'agit de l'état de Louisiane (Ezenwa *et al.*, 2006) et de Californie (Reisen *et al.*, 2004). La figure 2.13c montre que ces prévalences sont en accord avec les prédictions de notre modèle. Ce résultat intéressant appuie notre précédent résultat stipulant que l'effet synergique des communautés d'espèces de vecteurs et de réservoirs conditionne le type de situation épidémiologique. De plus, il est intéressant de souligner que le comportement des espèces de vecteurs était



**Fig. 2.13 :** Exemples épidémiologiques provenant de situations épidémiologiques réelles dans des communautés animales. (a) Distribution des fréquences de susceptibilités pour trois maladies infectieuses différentes. Ces distributions de fréquences de susceptibilité ont été calculées à partir d'études expérimentales ainsi que de prévalence relevées à l'échelle mondiale. (b) Situation des gripes aviennes faiblement pathogènes en Camargue et en Europe du Nord. Les cercles rouges montrent les niveaux de prévalences trouvés sur le terrain. (c) Fièvre du Nil occidental (FN) en Louisiane (LA) et en Californie (CA). Paramètres utilisés : (b)  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 35$ ,  $f = 2.3026$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma = 7$  jours,  $\phi_{ij, i \neq j} = 10^{-9}$  à  $\phi_{ij, i \neq j} = 10^{-5}$ ,  $\phi_{ii} = 10^{-3}$  (c)  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $\rho = 2$ ,  $f = 2.3026$ ,  $g = 2.0959$ ,  $1/\sigma_{1:m} = 7$  jours,  $1/b_{1:m} = 1/d_{1:m} = 30$  jours,  $1/\sigma_{1:m} = 0$  jours,  $1/\theta = 10$  jours,  $\rho = 20$ .

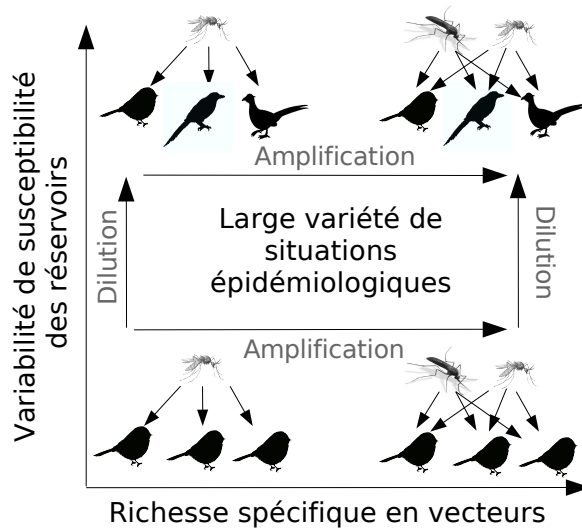
généraliste, ce qui tend à montrer que de considérer toutes les espèces de vecteurs comme généralistes lorsque cette richesse spécifique est importante peut être une approximation suffisante dans bien des cas.

## 2.3 Discussion. La nécessité d'une approche d'écologie des communautés en épidémiologie

Dans ce chapitre, nous avons souligné comment l'écologie des communautés, utilisée pour la première fois dans un contexte épidémiologique, pouvait modifier notre vision des systèmes épidémiologiques. Nous avons montré que les théories actuelles (*e.g.*, effet de dilution (Ostfeld & Keesing, 2000a)) ainsi que les travaux théoriques précédents (Dobson, 2004, Rudolf & Antonovics, 2005) sur l'impact de la composition spécifique des communautés d'hôtes restent cohérents avec notre approche reposant sur une approche d'écologie des communautés. L'analyse mathématique des différents paramètres, comme la susceptibilité différente des espèces hôtes, les schémas de contacts entre ces espèces ou encore la structuration de ces communautés d'hôtes, nous a permis de dégager le rôle propre de chacune de ces composantes dans la dynamique de circulation des agents parasitaires. L'importance de chacun de ces paramètres a pu être discutée au regard des précédentes théories formulées dans le domaine. Concernant plus particulièrement l'effet de dilution, notre propre travail remet en question son universalité. En effet, cet effet est contrarié par la présence d'un nombre important d'espèces de vecteurs ou encore par une susceptibilité importante des espèces de réservoirs. L'effet synergique des communautés d'espèces vecteurs et réservoirs conduit à une large variété de situations épidémiologiques telles que schématisées sur la figure 2.14. Nous avons également souligné que notre cadre théorique semblait être pertinent lorsqu'on le confronte avec des données empiriques, bien qu'une analyse comparative de données plus poussée reste nécessaire.

Notre principal message dans ce chapitre concerne l'importance de prendre en compte le contexte communautaire dans lequel un agent pathogène circule plutôt que de ne s'intéresser uniquement qu'à l'espèce vecteur et/ou réservoir la plus susceptible. Ceci est d'autant plus vrai dans le contexte actuel d'émergence de maladies infectieuses dont la plupart semble afficher un large spectre d'espèces hôtes ainsi qu'une origine zoonotique (Taylor *et al.*, 2001, Woolhouse *et al.*, 2005).

Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives de recherche, trois principaux aspects se dégagent en particulier. Parce que les dynamiques de population des espèces animales sont rarement constantes (Björnstad & Grenfell, 2001), il serait particulièrement judicieux de prendre en compte leurs caractéristiques fluctuantes dans le temps afin d'en dégager des schémas dynamiques de transmission au sein des communautés locales d'espèces hôtes. Le deuxième aspect qui mériterait d'être abordé est celui de la quantification



**Fig. 2.14 :** *Effets antagonistes de la richesse spécifique sur les maladies vectorielles. L'augmentation de la variance de susceptibilités des réservoirs augmentent la dilution de l'agent pathogène tandis que l'augmentation de la richesse spécifique en vecteurs augmentent l'amplification de la maladie. Ces deux effets antagonistes peuvent conduire à des situations épidémiologiques extrêmement variées notamment chez les maladies avec un spectre d'hôtes large comme le cas de la fièvre du Nil occidental.*

de la susceptibilité pour un large spectre d'hôtes. Bien que nous acceptons la difficulté de l'expérimentation, notre travail démontre l'importance d'obtenir une image "globale" de la susceptibilité des espèces hôtes dans les communautés, et ce même sur des caractéristiques qualitatives, plutôt que de quantifier précisément la susceptibilité d'une ou de quelques espèces hôtes (à la fois vecteurs et réservoirs) identifiées comme principal acteur dans la transmission du parasite. Enfin, le dernier aspect est celui de la transmission d'un agent parasitaire dans des réseaux de contacts réalistes, tels que les réseaux d'interactions écologiques par exemple. C'est ce dernier point que nous avons étudié dans le chapitre suivant.



# Chapitre 3

## Les réseaux écologiques et le parasitisme

### 3.1 Les interactions inter-spécifiques dans les communautés

La structure (la richesse spécifique pour chaque rang d'abondance) et la composition (le type d'espèce présentes) des communautés d'espèces ne sont que deux caractéristiques particulières. Il s'agit en réalité d'une photographie plus ou moins instantanée d'une situation de la communauté d'espèces à un moment donnée, mais ce cliché ne précise en rien le jeu des interactions existant entre les différentes espèces composant cette communauté. En effet, plusieurs types d'interactions peuvent exister entre les espèces. La prédation, la compétition, la symbiose ou le parasitisme sont parmi les relations les plus connues et les plus fréquemment rencontrées. Par convention, on définit les différentes interactions possibles entre deux espèces par le signe des effets de l'une sur l'autre (voir le tableau 3.1).

En écologie des communautés, il est d'usage de représenter l'ensemble des interactions rencontrées dans une communauté par une matrice de communauté, laquelle permet de quantifier l'effet direct de l'abondance d'une espèce sur l'abondance d'une autre espèce. Ainsi, pour connaître le type d'interaction entre l'espèce  $i$  et l'espèce  $j$ , il suffit de connaître le signe de la cellule  $(i, j)$  et le signe de la cellule  $(j, i)$  de cette matrice. Cette matrice est utilisée notamment lors d'une modélisation de ces interactions par un modèle de type Lotka-Volterra (voir l'Encart 3.1).

| Type d'effet dans la relation entre une espèce <i>a</i> et une espèce <i>b</i> | Exemples de relation inter-spécifique  |
|--|--|
| + / 0  | Relation trophique de type commensale, utilisation par une espèce de l'autre espèce comme habitat. Exemple : <i>Escherichia coli</i> . |
| + / +  | Relation trophique de type mutualiste, pollinisation par les insectes ou les oiseaux.<br>Exemple : Les lichens.                        |
| + / -  | Relation hétérotrophique, systèmes proie-prédateur, parasitisme. Exemple : les maladies infectieuses.                                  |
| - / -  | Compétition entre espèces. Exemple : Les paramécies du modèle de Gause.  |
| 0 / -  | Domage accidentel d'une espèce sur l'autre.<br>Exemple : les maladies infectieuses émergentes.   |
| 0 / 0  | Aucune interaction.  |

**Tab. 3.1 :** Table des interactions possibles entre espèces. D'après Putman Putman (1994).

ENCART 3.1  
LE MODÈLE DE LOTKA-VOLTERA

Le premier modèle qui fut utilisé, et qui est toujours utilisé, pour prendre en compte de façon réaliste l'abondance d'une espèce est l'équation logistique. Popularisée depuis la mise en évidence de l'existence du chaos dans cette équation (May, 1974a), elle prend la forme suivante en temps continu :

$$\frac{dN}{dt} = \frac{rN(K - N)}{K} \quad (3.1)$$

où  $N$  représente la taille de la population,  $r$  représente le taux de croissance intrinsèque de la population,  $t$  le temps et  $K$  la "capacité de charge" de la population. Cette notion de capacité de charge est extrêmement importante en écologie des communautés car elle correspond à la taille de population maximale qu'un environnement peut supporter pour cette population. Cette capacité de charge a été également discutée dans le cas des populations humaines (Diamond, 2006).

Le modèle dit de Lotka-Volterra, proposé indépendamment en 1925 par Alfred J. Lotka et en 1926 par Vito Volterra (Volterra, 1926), est une adaptation de l'expression précédente à deux espèces en compétition. Ce modèle a par la suite été généralisé pour prendre en compte toutes les interactions possibles au sein d'une communauté (May, 1974b). La formulation avec deux espèces est la suivante :

$$\frac{dN_1}{dt} = \frac{r_1 N_1 (K_1 - N_1 - \alpha_{12} N_2)}{K_1} \quad (3.2)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = \frac{r_2 N_2 (K_2 - N_2 - \alpha_{21} N_1)}{K_2} \quad (3.3)$$

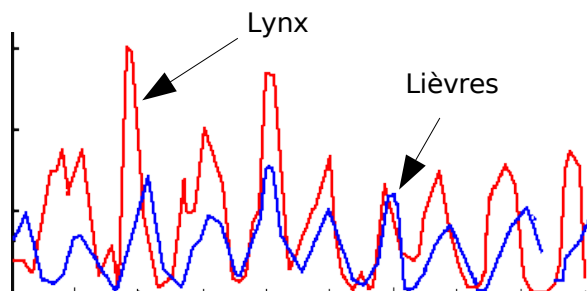
où les paramètres déjà définis restent les mêmes que précédemment mais cette fois appliqués à deux espèces. Néanmoins, un nouveau paramètre,  $\alpha$ , représente une matrice appelée "matrice de communauté", qui permet de quantifier les compétitions inter-spécifiques opérant dans une communauté. Le signe de chacun de ses éléments comme  $\alpha_{12}$  ou  $\alpha_{21}$  va permettre d'identifier les différents types d'interactions.

(Encart 3.1 - suite)

Ce modèle a été extrêmement étudié depuis sa formulation, notamment pour les relations proies-prédateurs. L'exemple le plus célèbre est celui du lynx canadien, représentant le prédateur, et du lièvre d'Amérique qui correspond à la proie. Grâce à un jeu de données sur 91 ans, Odum (Odum, 1971) a ainsi pu empiriquement vérifier un résultat théorique attendu par le modèle de Lotka-Volterra, c'est-à-dire l'existence d'un cycle limite comme attracteur.

Un attracteur représente l'état du système à l'équilibre, c'est-à-dire lorsque le système s'est installé dans un état qui perdurera indéfiniment. Cet attracteur peut être un point si le système perdure indéfiniment dans le même état. Un attracteur peut être un cycle limite si l'équilibre est un cycle. Enfin, les attracteurs peuvent être aussi "étranges" s'ils ne correspondent pas à un point ou à un cycle limite, suggérant ainsi un système chaotique (voir chapitre 6).

Le cas du système proie-prédateur est aisé à comprendre comme le montre l'illustration ci-dessous. Lorsque la population de lièvres augmente, la population de lynx augmente aussi car la présence de nombreux lièvres assure une nourriture abondante pour les lynx. Néanmoins, à partir d'un certain nombre de lynx, la pression de chasse sur les lièvres est trop forte et leur population commence à diminuer de manière importante. Les lynx ne trouvant plus de proies, leur taille de population diminue en conséquence. A l'inverse, le nombre de lynx régressant, les lièvres sont de moins en moins chassés et leur abondance recommence à augmenter. Ainsi, le cycle peut se perpétuer jusqu'à l'infini, tout du moins théoriquement.



(Encart 3.1 - suite)

On peut aisément s'apercevoir de l'existence de certaines similitudes avec les modèles hôtes-parasites dans lesquels le parasite remplace le prédateur et l'hôte la proie. Ce type d'analogie a été largement étudié dans des systèmes épidémiologiques simples (Holt & Pickering, 1985).

### 3.2 Comment les parasites influencent les réseaux écologiques ?

L'ensemble de ces interactions illustre bien la diversité des échanges inter-spécifiques que l'on peut rencontrer dans les communautés écologiques. Cette complexité naturelle n'est pas sans engendrer des soucis aux écologistes qui travaillent sur les communautés animales ou végétales. D'un point de vue théorique tout d'abord, il est très difficile d'intégrer dans un modèle toutes les interactions inter-spécifiques rencontrées dans une communauté locale car cela conduirait à un modèle très compliqué qu'il ne serait pas aisé à analyser. De plus, ce modèle ne pourrait pas être confronté à des données provenant du terrain car les réseaux intégrant toutes les interactions écologiques ne sont en réalité jamais estimés. D'un point de vue plus pragmatique, certaines de ces interactions sont souvent très difficiles à caractériser lorsqu'on échantillonne une communauté locale. A titre d'exemple, les espèces qui sont en compétition le sont souvent au travers d'une "niche", correspondant à la "place" de l'espèce dans l'écosystème, qu'il n'est pas possible d'estimer sur le terrain. Pour des raisons compréhensibles de simplification, des chercheurs comme Elton (Elton, 1927), comme de très nombreux autres écologistes à le suivre (Pimm, 2002), ont choisi de se restreindre aux relations de type "proies-prédateurs" et d'analyser leur structure, non seulement parce que ce type de relations est facilement identifiable sur le terrain mais aussi parce qu'il constitue l'une des interactions qui influe de manière importante sur les variations d'abondance des espèces dans les communautés (Pimm, 2002). Ce type de structure associé aux systèmes proies-prédateurs est aujourd'hui connu sous le nom de réseaux trophiques (*food-webs*, en anglais). Les réseaux trophiques sont souvent représentés sous une forme hiérarchique au sommet de laquelle se positionnent les superprédateurs, comme l'Homme par exemple. Tout en bas des réseaux trophiques se trouvent les autotrophes, c'est-à-dire les espèces qui consomment les excréments des organismes se positionnant à des niveaux hiérarchiques plus élevés et qui transforment la matière organique en éléments minéraux directement assimilables par l'environnement. Entre ces deux niveaux extrêmes des réseaux trophiques se trouvent des espèces

intermédiaires, comme des carnivores par exemple.

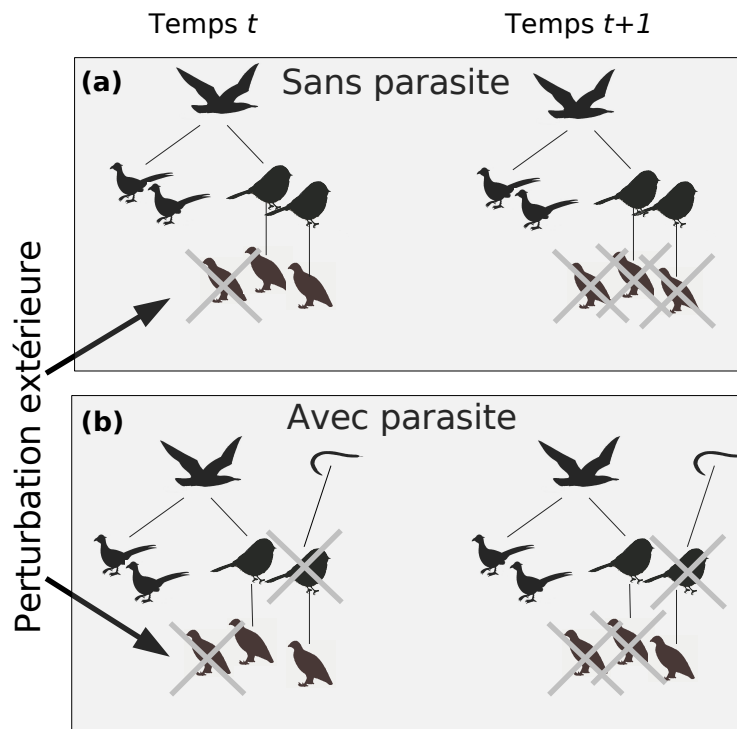
A partir d'observations concernant notamment la disparition d'espèces prédatrices dans les écosystèmes, les écologistes spécialistes des réseaux trophiques se sont alors interrogés sur la relation qui pouvait exister entre la diversité spécifique d'un écosystème et sa stabilité (May, 1974b). En effet, la disparition d'une espèce prédatrice de son écosystème a pour conséquence une augmentation de l'abondance des proies. Généralement, une espèce de proie en particulier profite de cette absence de prédateurs pour proliférer, ce qui se fait aussi le plus souvent au détriment des autres espèces de proies présentes dans l'environnement. Par conséquent, l'écosystème sans prédateurs devient moins riche en espèces que l'écosystème qui abritait l'espèce prédatrice, car la présence de cette dernière permettait de contrôler les interactions entre espèces de proies compétitrices. En d'autres termes, la suppression de la prédation peut augmenter la compétition entre les espèces de proies. De très nombreux exemples existent dans la littérature scientifique montrant le rôle clé de certaines espèces prédatrices dans le fonctionnement et l'équilibre des écosystèmes (Mills & Soulé, 1993). Ce genre d'études a permis d'introduire une notion importante en écologie des communautés qui est celle de la complexité des réseaux trophiques. Plusieurs paramètres sont aujourd'hui pris en compte pour exprimer cette complexité : le plus commun d'entre eux est la connectivité qui représente le nombre de liens présents dans le réseau trophique considéré rapporté au nombre d'espèces composant la communauté. Des travaux ont ainsi montré, tant d'un point de vue théorique que plus empirique, qu'un niveau de connectivité élevé du réseau trophique, c'est-à-dire dans lequel il existe un nombre de liens important entre des espèces nombreuses, assure une plus grande résilience de la communauté (May, 1975). La résilience d'un système écologique quantifie sa capacité à résister et à récupérer face à une perturbation naturelle comme un ouragan, ou d'origine humaine comme l'urbanisation ou l'agriculture, par exemple. Autrement dit, la résilience est une indication de la capacité d'une communauté à retrouver son état originel, c'est-à-dire avant la perturbation.

### 3.2.1 Les observations de terrains

Se pose dès lors la question du rôle et de l'importance des agents parasitaires dans les réseaux trophiques ainsi que de leur impact sur la stabilité des communautés d'espèces. Les agents parasitaires ont été très fortement négligés dans les études écologiques jusqu'à l'heure actuelle (Dobson & Hudson, 1986, Lafferty *et al.*, 2006). On le doit principalement à des raisons souvent pratiques car leur échantillonnage dans les écosystèmes ainsi que leur

caractérisation taxinomique restent aujourd'hui encore très difficiles à effectuer. Comment les parasites dans les écosystèmes peuvent-ils intervenir sur les propriétés des communautés locales d'espèces hôtes et dans quelle proportion ? Un récent travail particulièrement novateur effectué par Lafferty et ses collaborateurs a ouvert une voie importante dans la compréhension que l'on peut avoir aujourd'hui du rôle des agents parasitaires dans les réseaux trophiques. A partir de données sur différentes espèces d'hôtes et de leurs parasites récupérées dans un marais salant californien, ces chercheurs ont montré que les propriétés générales du réseau trophique prenaient des caractéristiques très différentes si l'on tenait compte ou pas des organismes (Lafferty *et al.*, 2006). Notamment, la considération des espèces de parasites présentes dans l'écosystème, et dont personne ne tient habituellement compte, conférait au réseau trophique de la communauté d'organismes présents dans le marais salant de Carpinteria des valeurs de connectivité et de résilience du système bien plus importantes que celles du réseau trophique sans espèces parasites (Figure 3.1). Ainsi, ce résultat démontre qu'une grande part de la connectivité globale d'un écosystème peut être due aux espèces de parasites, et que c'est cette partie négligée qui peut assurer la stabilité des réseaux trophiques (Hudson *et al.*, 2006). On aperçoit d'ailleurs le parallèle entre l'impact des espèces de parasites et celui des prédateurs sur la stabilité de la communauté. Un écosystème robuste est-il un écosystème qui abrite une grande richesse d'agents parasitaires ? Même s'il est difficile à l'heure actuelle de pouvoir généraliser à partir de cette étude pionnière, il nous semble cependant important de mieux prendre en considération le rôle des micro-organismes parasites dans leurs écosystèmes car ils en représentent une constituante majeure, ne serait-ce qu'en terme de biomasse.

Le premier effet "visible" des parasites sur les populations d'espèces hôtes, largement illustré dans la littérature, est la régulation plus ou moins que les plus virulents d'entre eux peuvent exercer sur les populations qui les abritent (Dobson & Hudson, 1986). Les conséquences de la régulation exercée par les parasites sur ces différentes espèces hôtes peuvent être cependant bien plus complexes dans les écosystèmes. L'introduction accidentelle de la peste bovine dans les communautés d'ongulés du Serengeti en 1892 en est un exemple particulièrement illustratif (Dobson & Hudson, 1986). En décimant un grand nombre d'animaux d'espèces différentes, cette maladie a en effet provoqué une diminution de la pression de prélèvement sur la végétation entraînant ainsi une modification du tapis végétal rendu moins favorable au développement d'incendies. Toutefois, même si la régulation exercée par les parasites dans les populations naturelles d'espèces peut être dramatique, elle peut aussi contribuer au maintien d'une plus grande diversité spécifique dans les communautés en intervenant dans le jeu des interactions entre espèces d'hôtes



**Fig. 3.1 :** *Richesse spécifique en parasites et résilience de la communauté d'hôtes. En augmentant la connectivité d'un réseau trophique, les parasites peuvent augmenter la résilience des communautés. (a) Lorsqu'un individu d'une espèce est éliminé par une perturbation extérieure (climatique, humaine, etc...), la prédation exercée par les espèces situées à un niveau hiérarchique plus élevé augmente, ce qui tend à diminuer la survie à long terme de l'espèce ayant subi cette perturbation extérieure. (b) Si une espèce de parasite exerce une pression de prédation sur ces espèces de rang hiérarchique élevé, la prédation sur une espèce ayant subi une perte due à une perturbation extérieure est moins importante, augmentant ainsi sa probabilité de survie à long terme.*

(Hudson *et al.*, 2006).

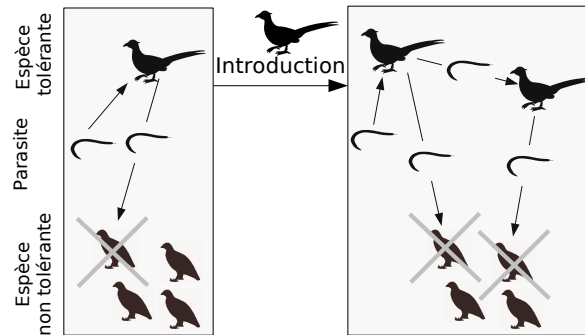
Une autre illustration de ces effets concerne la résistance des communautés aux espèces invasives (Prenter *et al.*, 2004). Une espèce, animale ou végétale, est considérée comme invasive si elle possède un fort taux de croissance lui permettant de remplacer d'autres espèces autochtones présentes initialement dans la communauté, diminuant ainsi la richesse spécifique locale. Une étude intéressante réalisée en Amérique du Nord a montré l'existence d'une relation négative entre la richesse spécifique en organismes pathogènes dans les communautés végétales et le caractère invasif de certaines espèces de plantes



(Mitchell & Power, 2003). Ainsi, lorsque les organismes pathogènes ne sont pas ou peu présents localement, certaines espèces de plantes tendent à proliférer et à devenir invasives. Cet exemple a d'ailleurs fait écrire à Hudson (Hudson *et al.*, 2006) que "les parasites sont aux espèces invasives ce que la kryptonite est à Superman !".

Si les trois exemples précédents illustrent bien le rôle du parasitisme dans les écosystèmes, il est cependant nécessaire de distinguer les actions de parasites dits généralistes des parasites dits spécialistes sur les communautés d'organismes hôtes. Dans la première situation où le parasite généraliste peut infecter un large spectre d'espèces, les conséquences sont, en général, déstabilisantes pour la communauté d'espèces hôtes. En effet, si une espèce de parasite est capable de s'attaquer en même temps à plusieurs espèces hôtes, une conséquence directe en est une compétition "apparente" entre les espèces hôtes qui présentes des tolérances différentes au parasite. Cette compétition apparente implique que la présence de chacune des espèces hôtes diminue l'abondance de l'autre espèce hôte en augmentant l'abondance de l'espèce de parasite et la tolérance représente ici l'"acceptation" de l'espèce hôte au parasite, sans en subir les effets morbides ou mortels. Par exemple, en Écosse, le nématode *Heterakis gallinarum* infecte à la fois les faisans *Phasianus colchicus* et les perdreaux *Perdix perdix* (Tompkins *et al.*, 2000), mais celui-ci se multiplie très bien chez les faisans sans réellement en faire diminuer sa valeur sélective ; les faisans appartiennent ainsi à une espèce tolérante à ce parasite. A l'inverse, les perdreaux sont peu tolérants face à ce parasite puisqu'une grande proportion de perdreaux infectés succombe rapidement. La présence de faisans, en abondance plus ou moins importante dans la communauté, aura pour conséquence d'augmenter localement la prévalence du nématode, ce qui affectera directement l'abondance des perdreaux sensibles au parasite (Figure 3.2). Même si nous manquons d'illustrations aussi démonstratives que dans l'exemple précédent, de telles situations doivent être fréquemment rencontrées dans la nature. A l'avenir, les recherches devraient plus s'orienter sur l'analyse des effets de ce type d'infection dans les communautés d'espèces hôtes.

La deuxième situation concerne les effets induits par les parasites spécialistes dans les communautés d'espèces hôtes. L'effet est ici contraire à celui précédemment décrit, puisque généralement on assiste au maintien d'une diversité spécifique locale en espèces hôtes importante. En effet, les espèces de parasites, s'ils en ont le potentiel génétique, ont un intérêt stratégique à s'adapter aux espèces hôtes les plus abondantes localement, et ce afin de maximiser leur propre valeur sélective (voir également le chapitre précédent). En limitant l'abondance des espèces qu'ils infectent, ces parasites spécifiques diminuent ainsi la pression de compétition locale entre espèces, et autorisent les plus



**Fig. 3.2 :** *Exemple de compétition indirecte induite par un parasite. L'introduction d'un nouvel individu d'une espèce tolérante au parasite conduira à une augmentation de la prévalence du parasite. Si cette espèce tolérante interagit avec une espèce non tolérante, cette augmentation de la prévalence de la maladie conduira à une mortalité supplémentaire chez l'espèce non tolérante, quel que soit le type d'interactions entre les espèces tolérantes et non tolérantes.*

rare d'entre elles à coexister librement dans l'environnement (Hudson *et al.*, 2006).

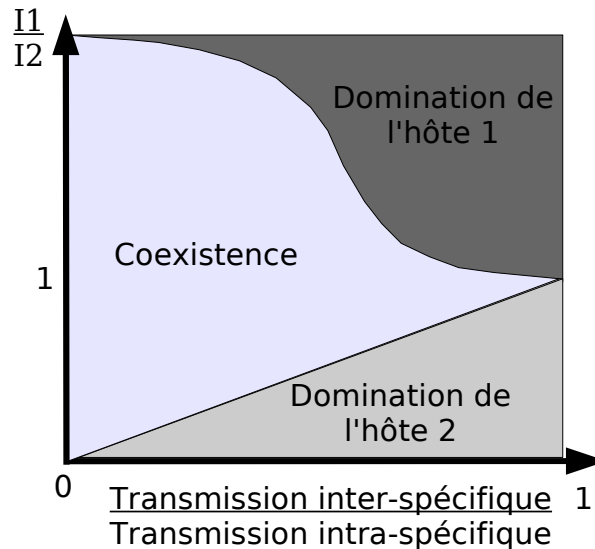
### 3.2.2 Le formalisme théorique

Mais comment formaliser d'un point de vue théorique les conséquences des interactions hôtes-parasites dans les écosystèmes ? Si plusieurs travaux théoriques existent sur le sujet (Anderson & May, 1986, Holt & Pickering, 1985, Morand & Gonzalez, 1997), l'exemple le plus simple est incontestablement celui qui consiste à mimer l'introduction d'un parasite pathogène dans une communauté composée de deux espèces hôtes afin d'induire une compétition apparente (Holt & Pickering, 1985). En adaptant un modèle de transmission épidémiologique de type *SI* (Susceptible-Infecté) à transmission densité-dépendante, c'est-à-dire par contagion au travers de contacts proches, au contexte de compétition inter-spécifique spécifié par un modèle de type Lotka-Volterra (voir l'Encart 3.1) entre deux espèces hôtes, il a été possible de comprendre comment un parasite pathogène pouvait venir troubler la dynamique de populations entre deux espèces hôtes (Holt & Pickering, 1985). Dans ce modèle de type *SI* étudié par Holt et Pickering 1985, les individus de chacune des deux espèces hôtes peuvent prendre deux états : un premier état non infecté et susceptible au parasite (état *S*), et un second état d'infecté capable de transmettre le parasite à un individu sain (état *I*). L'intérêt du

modèle *SI*, sans y inclure une immunité acquise après contraction de l'infection, réside dans le fait que le parasite est le seul élément à exercer une pression sur l'interaction entre les deux espèces hôtes. En effet, la prise en compte d'une immunité pour chacune des deux espèces hôtes induirait un mode de compétition inter-spécifique plus complexe par le jeu du temps d'infectiosité variable entre les espèces. Aussi, par souci de simplicité, l'immunité n'est pas considérée dans cette étude (Holt & Pickering, 1985). Une virulence, autrement dit un taux de mortalité supplémentaire du à l'infection par le parasite, est également considérée, égale entre les espèces. Nous présentons ici un des cas particulier exposé dans cette étude en faisant l'hypothèse principale que les transmissions inter-spécifique et intra-spécifique sont symétriques, c'est-à-dire que le taux d'infection d'une espèce hôte donnée  $i$  sur une deuxième espèce hôte  $j$  est identique au taux d'infection de l'espèce hôte  $j$  sur l'espèce hôte  $i$ . De même, le taux de transmission entre individus hôtes au sein de l'espèce  $i$  est semblable au taux de transmission entre individus à l'intérieur de l'espèce  $j$ . Ces travaux ont conduit à trois ensembles de résultats dépendants en particulier des paramètres initiaux choisis pour l'élaboration du modèle, et que nous décrivons brièvement ici (Holt & Pickering, 1985).

Le type de résultats étant fortement influencé par le rapport entre les transmissions inter-spécifique et intra-spécifique dans les modèles, lorsque celui-ci vaut 1 (ce qui revient d'un point de vue épidémiologique à n'avoir qu'une seule espèce hôte), seule la situation où tous les individus de chacune des espèces hôtes sont infectés assure leur coexistence locale (Figure 3.3). En revanche, si les individus de chacune des espèces hôtes ne sont pas tous infectés et que le rapport des taux de transmission inter-spécifique *versus* intra-spécifique tend vers 1, l'espèce hôte caractérisée par la proportion d'individus infectieux la plus élevée tend alors à supplanter la seconde espèce hôte (Figure 3.3). En effet, si les taux de transmission inter-spécifique et intra-spécifique sont proches, l'espèce hôte présentant la prévalence en individus infectieux la plus forte tend mécaniquement à infecter plus facilement la seconde espèce hôte conduisant ainsi à une mortalité de ces individus due au parasite. En diminuant la valeur de ce rapport, ce qui revient à minimiser la transmission inter-spécifique du parasite, la capacité d'exclusion d'une espèce hôte par l'autre espèce *via* la transmission de l'agent pathogène est réduite d'autant. Une troisième et dernière situation peut être rencontrée lorsque le taux de transmission inter-spécifique est plus élevé que le taux de transmission intra-spécifique. Cette situation entraîne l'exclusion d'une des deux espèces hôtes. En effet, si le pathogène se transmet plus entre les individus des deux espèces hôtes qu'entre individus hôtes de la même espèce, l'espèce hôte la plus abondante localement et présentant le taux de reproduction le plus rapide prendra le pas sur la seconde pour les mêmes raisons que celles évoquées

précédemment. Cette troisième solution n'est pas schématisée sur la figure 3.3 car elle dépend fortement des paramètres de chacune des espèces.



**Fig. 3.3** : Résultats théoriques concernant la modification de la compétition entre deux espèces partageant le même parasite. Si le taux de transmission inter-spécifique est relativement faible par rapport au taux de transmission intra-spécifique, chaque espèce sera donc faiblement sensible au niveau de prévalence du parasite chez l'autre espèce. Si le taux de transmission inter-spécifique augmente, l'espèce affichant la plus forte densité d'individus tendra à éliminer l'autre espèce car elle exercera une compétition plus intense. D'après Holt & Pickering (1985).

Une telle étude fondamentale met bien en lumière comment, à l'aide d'un modèle théorique extrêmement simple, un agent parasitaire peut interférer dans une communauté locale d'espèces hôtes. Il est d'ailleurs intéressant de montrer que l'étude de Holt et Pickering (Holt & Pickering, 1985) correspond bien au système précédemment exposé sur le nématode *Heterakis gallinarum* et les espèces de faisans et de perdreaux (Tompkins *et al.*, 2000). Depuis l'étude de Holt et Pickering en 1985, d'autres travaux sont venus compléter ces dernières observations (Bowers & Turner, 1997) en analysant par exemple l'action de parasites sur des systèmes proie-prédateur (Anderson & May, 1986). Dans l'ensemble, ces études ont généralement abouti aux mêmes trois grandes catégories de conclusions discutées dans ce paragraphe.

Pour conclure cette section, nous avons appris que les parasites pouvaient

influencer la structure des communautés d'espèces, et que leurs conséquences sur les écosystèmes ne vont pas diminuer la richesse spécifique en hôtes au sein des communautés locales, mais bien au contraire l'augmenter grâce justement à l'hétérogénéité des réponses de ces espèces face au parasitisme, telles que la susceptibilité ou la tolérance. Nous avons aussi vu qu'au sein des écosystèmes naturels, les parasites constituaient très certainement un des éléments clés contribuant à façonner la mosaïque des communautés locales que nous observons. En retour, cette diversité d'interactions écologiques entre les espèces hôtes influence les modes de transmission des agents pathogènes. C'est ce point que nous allons maintenant aborder.

### **3.3 Comment les réseaux écologiques influencent la transmission des parasites ?**

Nous avons ainsi vu que les parasites peuvent influencer sur les réseaux trophiques et la structure des communautés d'espèces hôtes en augmentant le nombre de liens entre espèces à l'intérieur d'une communauté, assurant en conséquence une plus grande résilience de cette communauté. De plus, comme nous l'avons déjà largement exposé dans les précédents chapitres, un parasite est rarement strictement inféodé à une seule espèce d'hôte. Ainsi, le réseau d'interactions écologiques impliqué dans les communautés d'espèces hôtes peut se révéler être un choix particulièrement intéressant pour comprendre la transmission d'une espèce de parasite.

Les parasites sont souvent transmis par plusieurs espèces hôtes, liées entre elles par des relations de type proies/prédateurs par exemple (Combes, 2002, Poulin & Morand, 2004). Ces relations de prédation ont d'ailleurs été mise en avant pour expliquer l'émergence de certains cycles parasitaires complexes (Choisy *et al.*, 2003). Cependant, ces relations trophiques ne sont pas les seules à intervenir dans une communauté locale d'espèces hôtes. D'autres types d'interactions, telles que le commensalisme ou la compétition par exemple, peuvent également être impliquées dans la transmission d'agents parasitaires entre les espèces hôtes. Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas d'études considérant la transmission d'un parasite dans des réseaux d'interactions écologiques. C'est ce que nous allons maintenant étudier avec l'exemple de *Mycobacterium ulcerans*, agent pathogène responsable de la maladie humaine dite d'ulcère de Buruli.

### 3.3.1 Transmission de *Mycobacterium ulcerans* dans les réseaux écologiques

L'ulcère de Buruli est une maladie infectieuse causée par la mycobactérie *Mycobacterium ulcerans* et principalement présente dans les milieux tropicaux (Merritt *et al.*, 2005). *M. ulcerans* constitue la troisième mycobactérie la plus largement répandue chez les êtres humains après *M. tuberculosis*, responsable de la tuberculose, et *M. leprae* l'agent de la lèpre (van der Werf *et al.*, 1999). L'identification de cette maladie remonte à 1948 (MacCallum *et al.*, 1948). Bien que la pathologie résultante de cette infection soit rarement mortelle (Portaels, 2004), ses conséquences, à savoir des ulcères épidermiques pouvant nécessiter dans les cas les plus graves une intervention chirurgicale lourde (Johnson *et al.*, 2005) avec amputation des membres infectés par exemple, sont fortement handicapantes (van der Werf *et al.*, 1999).

Depuis 60 ans, et malgré des avancées non négligeables sur l'étude de l'écologie de *M. ulcerans*, le mode de transmission de cet agent pathogène à l'espèce humaine reste énigmatique. Deux hypothèses sont généralement évoquées (van der Werf *et al.*, 1999). La première consiste en une infection provoquée après un contact direct avec de l'eau contaminée. Ce type de transmission suppose que la mycobactérie, présente dans l'eau (Ross *et al.*, 1997) et plus particulièrement dans les systèmes limniques tels que les mares ou les étangs, pénètre l'épiderme au niveau d'une plaie. Ainsi, la mycobactérie peut se multiplier sous l'épiderme provoquant les symptômes décrits ci-dessus. La deuxième hypothèse, plus étudiée aujourd'hui même si pas encore démontrée en conditions naturelles (Benbow *et al.*, 2008), stipule l'existence d'une transmission vectorielle, en particulier via des punaises aquatiques de l'ordre des *Hemipteres*. En effet plusieurs études ont montré (i) l'existence de punaises aquatiques infectés en zone d'endémie, (ii) que la bactérie se trouvait chez ces insectes au niveau des glandes salivaires, et (iii) que des souris ont pu être infectées expérimentalement par morsures de punaises parasitées (Marsollier *et al.*, 2002, Portaels *et al.*, 2008). Ainsi, la question de la transmission à l'homme n'est toujours pas tranchée. Cependant, toutes les études jusqu'à aujourd'hui convergent vers l'évidence d'une relation entre le risque d'infection à *M. ulcerans* et la proximité des populations avec les eaux stagnantes (mares, barrages, ...) (pour une synthèse, voir Brou *et al.*, 2008).

Le fait que ces systèmes limniques soient la source de la dispersion de l'agent infectieux ne simplifie en rien le problème, bien au contraire. En effet, l'écologie de cette mycobactérie reste partiellement mystérieuse (Benbow *et al.*, 2008). Cette mycobactérie est rencontrée chez de très nombreuses espèces aquatiques, et pas uniquement chez les punaises d'eau (Benbow *et al.*, 2008, Eddyani *et al.*, 2004, Stinear *et al.*, 2000), mais aussi à l'état libre dans

l'environnement aquatique (Ross *et al.*, 1997). Il devient dès lors difficile de réellement comprendre comment *Mycobacterium ulcerans* peut être transmis dans les systèmes limniques, et par quelles espèces en particulier.

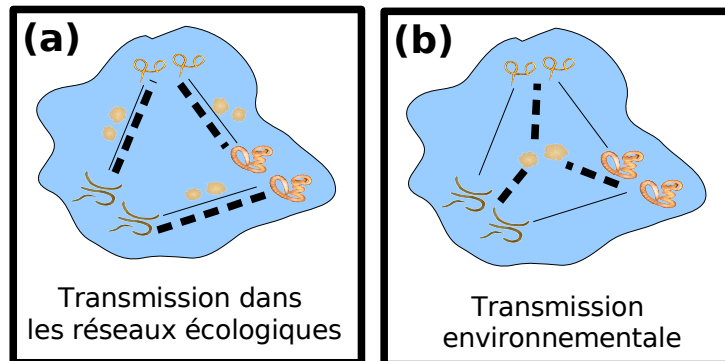
### Démarche utilisée

Une hypothèse intéressante concerne la possibilité de transmission de la mycobactérie dans un réseau d'espèces (Benbow *et al.*, 2008). Néanmoins, cette bactérie étant environnementale (Johnson *et al.*, 2005), l'hypothèse la plus simple est celle d'une transmission directe de l'agent infectieux par l'eau contaminée. Pour identifier la voie de transmission de *M. ulcerans* la plus probable dans l'environnement, nous nous sommes appuyés sur un jeu de données couplé à une modélisation mathématique de la transmission de cet agent infectieux.

La démarche que nous allons adopter va donc consister à construire deux modèles épidémiologiques différents tenant compte de ces deux voies de transmission possible (Figure 3.4). Le premier modèle se focalise sur la transmission dite "environnementale", autrement dit au travers d'un contact avec les mycobactéries par l'eau contaminée. Le deuxième modèle épidémiologique concerne la transmission de la mycobactérie par les réseaux écologiques. Il est important de noter que nous considérons dans cette étude les réseaux écologiques dans leur ensemble, et nous ne nous concentrons pas uniquement sur les réseaux trophiques. En effet, les relations de type commensalisme ou compétition peuvent également permettre la transmission d'agents parasitaires, raison donc de leur prise en compte dans cette étude. Les paramètres de ces deux modèles épidémiologiques ont ensuite été estimés à partir de données de terrain dans le but d'identifier le mode de transmission le plus probable. Nous analyserons ensuite comment ce type de transmission peut nous permettre de mieux comprendre l'écologie de cet agent infectieux d'origine environnementale.

### Données

Le jeu de données a été fourni par l'équipe d'Eric Benbow, de l'université *Michigan State* aux États-Unis. Cette équipe a procédé durant deux années successives à l'échantillonnage de différents organismes aquatiques appartenant à 68 taxa différents et récoltés dans 27 localités distinctes au Ghana (Benbow *et al.*, 2008). Chaque localité héberge des communautés d'organismes aquatiques différents. Nous considérons que l'échantillonnage réalisé dans ces localités est représentatif des communautés aquatiques et que, par



**Fig. 3.4 :** *Hypothèses de transmission de Mycobacterium ulcerans dans les systèmes limniques. Deux hypothèses sont généralement invoquées, (a) la transmission dite "environnementale", et (b) la transmission dans des réseaux écologiques d'espèces.*

conséquent, l'abondance estimée sur le terrain pour chaque taxon peut être utilisée directement dans les modèles mathématiques. Pour chacun des taxa collectés, les individus ont été testés pour la présence de *M. ulcerans* en étant regroupés par groupe de 3 à 15 individus selon la taille des taxa. Ce travail de diagnostic, dont la technique de détection par PCR a été décrite par ailleurs (Williamson *et al.*, 2008), a été réalisé par Pamela C. Small et son étudiante Heather Williamson de l'université de Knoxville, Tennessee, aux États-Unis. Les données correspondent à une mesure de la prévalence de *M. ulcerans* pour chacun des 68 taxa hôtes étudiés dans les 27 localités sondées : 22152 individus ont été recensés et 959 groupes d'individus ont été testés pour la présence de *M. ulcerans*. Ces taxa peuvent être aussi des vers *Oligochaeta* que des helminthes *Nematoda* ou encore des crustacés *Copepoda*.

### Modélisation épidémiologique

Nous avons développé deux modèles mathématiques distincts. Ces deux modèles mathématiques s'appuient sur le même formalisme mathématique, à savoir les modèles de type *SIR* pour plusieurs espèces hôtes (voir notamment le chapitre 2). Le premier modèle concerne la transmission dite "environnementale" où les individus des différents taxa hôtes acquièrent directement les mycobactéries à partir de l'eau contaminée. Ce type de transmission a notamment été démontré pour une autre bactérie, *Vibrio cholera*, responsable du choléra (Codeço, 2001). Nous nous sommes appuyés sur les précédentes



études de modélisation épidémiologique étudiant la transmission du choléra afin d'adapter notre modèle à transmission environnementale pour *M. ulcerans*. Le formalisme mathématique du modèle est le suivant :

$$\frac{dS_i}{dt} = b_i N_i - \omega \frac{B}{B + \theta} S_i - d_i S_i \quad (3.4)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta \frac{B}{B + \theta} S_i - d_i I_i \quad (3.5)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \gamma I_i - d_i R_i \quad (3.6)$$

$$\frac{dB}{dt} = \sigma \sum_i^n I_i - \epsilon B \quad (3.7)$$

où les variables  $b_i$ ,  $d_i$  et  $\gamma_i$  sont respectivement les taux de naissance, de décès et de guérison pour le taxon  $i$ . Comme l'existence d'une immunité chez les organismes aquatiques contractant *M. ulcerans* est inconnue (Johnson *et al.*, 2005), mais possible (Loker *et al.*, 2004), nous prenons en compte les deux possibilités, à savoir un modèle sans immunité ( $\gamma = 0$ ) et un modèle avec immunité ( $\gamma = 365/7 \text{ individus.an}^{-1}$ ). Pour estimer les taux de naissance et de décès, nous utilisons le même formalisme que présenté au cours du deuxième chapitre, à savoir la loi de Cohen (Cohen *et al.*, 2003, Jonnsson *et al.*, 2005). Les coefficients de Cohen qui vont être utilisés sont les suivants :  $f = 0.1$  et  $g = 0.05$ . Les paramètres additionnels  $\omega$ ,  $\theta$ ,  $\sigma$  et  $\epsilon$  représentent, respectivement, le taux de contact avec l'environnement contaminé, la charge en mycobactéries nécessaire pour déclencher une infection, la production en mycobactéries dans l'environnement par un individu infectieux et la durée de vie de ces mycobactéries dans l'environnement. Le compartiment  $B$  modélise, quant à lui, la dynamique de la mycobactérie dans l'environnement. Ces paramètres dont dépend la transmission de la mycobactérie par l'environnement devront être estimés, et la comparaison de ces estimations permettra ainsi de tester de l'importance de cette voie de transmission.

Le deuxième modèle épidémiologique concerne la transmission de la mycobactérie par les réseaux d'interactions écologiques. Dans ce cas, le modèle mathématique, similaire à celui exposé lors du chapitre précédent, est bien plus simple car la transmission du pathogène se réalise entre les individus des différents taxons hôtes par contact :

$$\frac{dS_i}{dt} = b_i N_i - \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j S_i - d_i S_i \quad (3.8)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j S_i - (d_i + \gamma) I_i \quad (3.9)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \gamma I_i - d_i R_i \quad (3.10)$$

où  $n$  représente le nombre de taxons présents dans la communautés et  $\beta_{ij}$  le taux de transmission de la mycobactérie du taxon  $j$  vers le taxon  $i$ . C'est donc ce paramètre  $\beta_{ij}$  qu'il va nous falloir estimer. Néanmoins, cette matrice, représentant les taux de transmission inter- et intra-taxa du pathogène, contient  $68 \times 68 = 4624$  valeurs différentes à estimer. L'estimation d'un nombre aussi conséquent de paramètres est mathématiquement impossible. Plusieurs hypothèses simplificatrices ont donc été posées.

Les premières hypothèses concernent les taux de transmission inter- et intra-taxon du parasite. En effet, devant le nombre important de taxa à considérer, il semble cohérent de supposer que la structure des relations entre taxa va être plus importante que l'intensité même de ces relations. Lorsque les communautés locales sont composées de multiples taxa, chaque taxon aura tendance à avoir des connexions plus nombreuses avec les autres taxa, rendant ainsi les interactions entre les taxa moins intenses mais plus diversifiées (May, 1974b). Nous considérons ainsi que les taux de transmission inter-taxons sont égaux entre eux, ainsi que les taux de transmission intra-taxons. En termes mathématiques, nous supposons donc que  $\beta_{ij} = \beta_{kl} \forall i, j, k, l, i \neq j, k \neq l$  et  $\beta_{ii} = \beta_{jj}, \forall i, j$ .

Il est maintenant nécessaire de construire le réseaux d'interactions écologiques entre les différents taxa. Pour cela, nous nous appuyerons sur la théorie des réseaux trophiques (Pimm, 2002) qui fournit un cadre théorique solide (Pascual & Dunne, 2006). La théorie des réseaux trophiques nous informe que l'abondance des taxa décroît au fur et à mesure que les taxa sont situés à des niveaux hiérarchiques élevés (Dunne, 2005). Nous faisons donc l'hypothèse que, dans les réseaux d'interactions écologiques, les taxa sont hiérarchisés selon leur abondance. Cette hypothèse peut paraître forte, mais il est important de souligner que toute communauté d'organismes peut être assimilée à une société hiérarchisée d'individus qui est également organisée selon l'abondance des différents taxa (Whitehead, 2008), y compris les espèces d'invertébrés (Anderson & Franks, 2001). De plus, nous pouvons souligner qu'une structure hiérarchique a aussi été mise en évidence dans de nombreux autres réseaux, aussi bien sociaux (Ravasz & Barabási, 2003) que biologiques, depuis les réseaux métaboliques (Wuchty *et al.*, 2003) jusqu'aux réseaux trophiques (Pimm, 2002). Une autre solution à notre dilemme aurait été de nous focaliser uniquement sur les réseaux trophiques, mais cela aurait conduit à négliger la transmission du parasite par les autres interactions écologiques,

sur-estimant ainsi la part due à la transmission environnementale. Comme la hiérarchisation des taxons par leur abondance semble pertinente, nous avons donc préféré nous intéresser aux réseaux écologiques comme voies de transmission possible du parasite.

Nous pouvons donc appliquer une organisation en niveaux hiérarchiques des différents taxa en fonction de leur abondance. En d'autres termes, nous créons un certain nombre de niveaux hiérarchiques, désigné par le paramètre  $\rho$ , dans lesquels les taxa auront des abondances similaires. Ainsi, le paramètre  $\rho$  tendra vers 1 lorsque tous les taxa sont situés dans le même niveau hiérarchique et vers  $n$  lorsque chaque taxon occupe un niveau hiérarchique différent. Le dernier paramètre,  $\delta$ , désigne quand à lui le nombre de niveaux hiérarchiques connectés entre eux. Ce paramètre tendra ainsi vers 1 lorsqu'un niveau hiérarchique est connecté uniquement avec le niveau qui lui est inférieur, et tendra vers  $\rho$  lorsque tous les niveaux hiérarchiques seront connectés entre eux. Ainsi, avec uniquement quatre paramètres,  $\beta_{ij}$ ,  $\beta_{ii}$ ,  $\rho$  et  $\delta$ , il nous est possible de caractériser toutes les structures de réseau possibles avec des taux de transmission intra- et inter taxa différents.

L'étape suivante est alors d'estimer les différents paramètres pour les quatre types de modèles utilisés, chacun des 2 modèles précédemment décrits (i.e. transmission environnementale et transmission par réseaux écologiques) étant développé avec ou sans immunité des individus hôtes. Nous utilisons pour cela la méthode classique de minimisation des moindres carrés. En termes mathématiques, nous cherchons à minimiser la valeur suivante :

$$RSS = \sum (s(i) - m(i))^2 \quad (3.11)$$

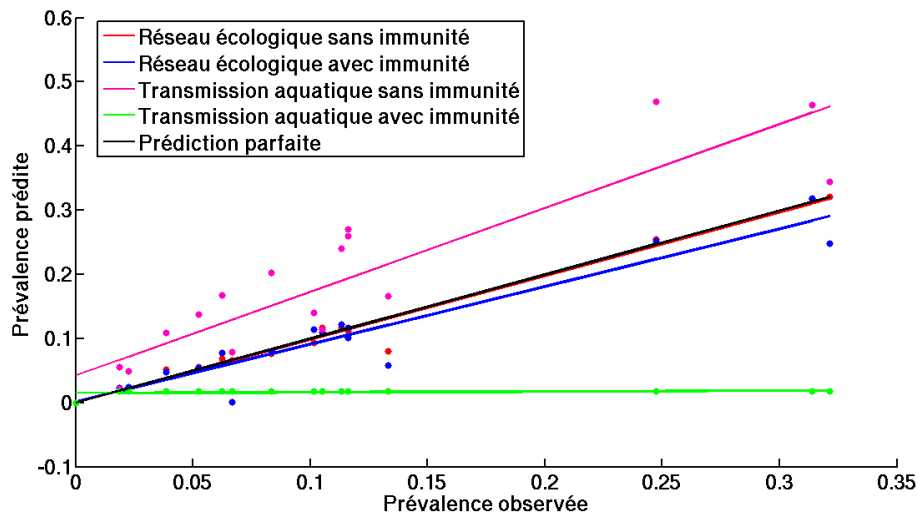
où  $s(i)$  et  $m(i)$  représentent les prévalences observées et simulées respectivement pour chaque taxon, et  $i$  représente un taxon donné impliqué dans la transmission du parasite, et ceci pour chacune des 27 communautés. Ainsi, chaque communauté sera caractérisée par ses propres paramètres dans chacun des différents modèles. Pour minimiser cette valeur, nous utilisons l'algorithme classiquement utilisé, à savoir l'algorithme de Nelder-Menson ou algorithme du Simplex (Nelder & Mead, 1965). Nous conservons alors le jeu de paramètres permettant la plus faible valeur des moindres-carrés. Pour éviter des valeurs de paramètres qui n'auraient pas de sens biologique, nous contraignons la recherche de la solution optimale dans des intervalles de valeurs réalistes, à savoir pour le modèle impliquant la transmission du parasite par les réseaux d'interactions écologiques :  $1 \leq \rho \leq n$ ,  $1 \leq \delta \leq \rho$ ,  $10e - 8 \leq \beta_{ii} \leq 10e - 1$ ,  $10e - 8 \leq \beta_{ij} \leq 10e - 1$ , ceci  $\forall (i, j)$ . Les taux de transmission inter-et intra-taxa de l'agent infectieux ont été choisis dans un intervalle classique de valeurs pour une transmission densité-dépendante

(Anderson & May, 1991). Les intervalles des paramètres du modèle à transmission environnementale ont été choisis en fonction de l'optimisation visuelle du modèle, autrement dit en testant empiriquement une large variété de combinaisons des différents paramètres possibles afin d'obtenir ce qui nous semblait être les meilleurs paramètres initiaux. La nécessité de cette optimisation heuristique est évidemment due à l'absence de données biologiques fiables pour ces valeurs. Les valeurs choisies sont les suivantes :  $0.1 < \omega < 10$ ,  $1 < \theta < 10e4$  nombre de mycobactérie dans une unité d'eau,  $0.1 < 1/\sigma < 10$  jours,  $0.1 < \epsilon < 10$  nombre de mycobactérie produits dans une unité d'eau. Nous déterminons les valeurs initiales de ces paramètres dans une loi aléatoire uniforme, et nous répétons cette opération 25 fois.

### Résultat de l'optimisation des modèles

Les quatre modèles différents, impliquant une transmission environnementale ou par les réseaux d'interactions écologiques, avec ou sans immunité, affichent des qualités d'optimisation différentes (Figure 3.5). La comparaison entre les prévalences prédites par ces différents modèles et celles observées à partir de données de terrain nous informe sur l'aptitude de nos différents modèles à reproduire les observations. Il est ainsi aisé de s'apercevoir que les deux modèles avec transmission par les réseaux écologiques offrent la meilleure optimisation (Figure 3.5). En terme statistique, la corrélation entre les prévalences observées de la mycobactérie et les prévalences prédites par ces modèles est fortement significative ( $r = 0.9761$   $p - value = 9.3859e - 19$  avec immunité et  $r = 0.9975$   $p - value = 1.6471e - 31$  sans immunité). En revanche, les deux modèles impliquant une transmission environnementale affiche une adéquation entre les prévalences observées et celles simulées de moindre qualité. Le modèle, sans inclure d'immunité, tend à sur-estimer les prévalences attendues de la mycobactérie, malgré une corrélation qui reste tout de même fortement significative ( $r = 0.90$ ,  $p - value < 0.05$ ). Quant au modèle considérant une immunité, l'estimation des paramètres ne reproduit pas les prévalences observées, ce qui est caractérisé par une absence de corrélation entre les prévalences observées et prédites ( $r = 0.3$ ,  $p - value = 0.6851$ ).

Ainsi, les modèles utilisant une transmission par les réseaux d'interactions écologiques semblent tout à fait pertinents. C'est pour cela que nous retenons comme solution la plus probable à la transmission de *M. ulcerans* une circulation de cet agent infectieux par les réseaux écologiques de taxa. Nous nous concentrons ainsi dans le reste de ce chapitre sur la façon dont la structure de ces réseaux d'interactions écologiques peuvent modifier la transmission de cet agent pathogène. Plus spécifiquement, nous nous focalisons sur la stabi-



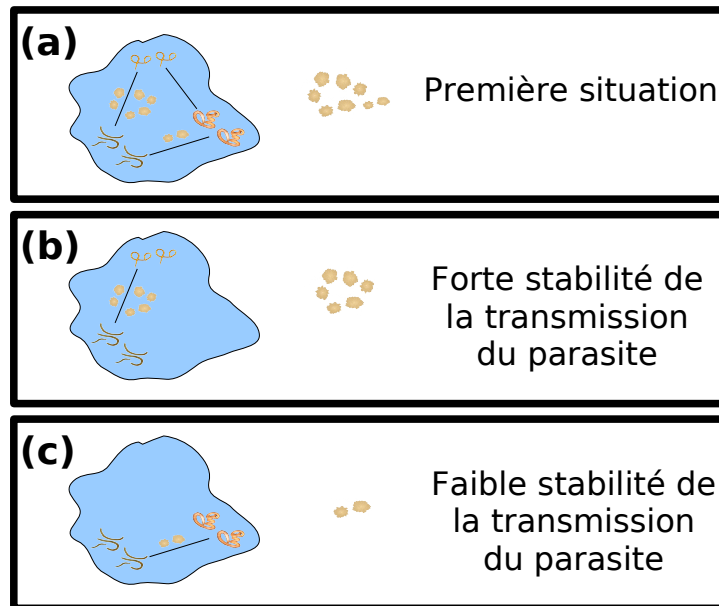
**Fig. 3.5 :** Résultats de l'optimisation des différents modèles de transmission de *Mycobacterium ulcerans*. La ligne noire représente une adéquation parfaite entre les prévalences observées de la mycobactérie et les prévalences prédites par nos modèles ( $x = y$ ). Clairement, les deux modèles avec une transmission par les réseaux d'interactions écologiques affichent la meilleure adéquation aux données existantes. Les deux modèles avec transmission environnementale montrent une adéquation de moins bonne qualité, voire une absence d'adéquation dans le cas du modèle avec immunité.

lité de la transmission du pathogène dans les communautés de taxa hôtes (Figure 3.6). La stabilité de la transmission de l'agent pathogène correspond à ce que l'on a appelé précédemment la résilience d'un système (voir chapitre précédent). En d'autres termes, nous analysons comment la suppression de certains taxa dans les communautés locales peut diminuer de façon significative la prévalence de la mycobactérie dans les écosystèmes.

Nous utiliserons dans le reste de ce chapitre le terme de réseau de transmission du pathogène plutôt que celui de réseau des interactions écologiques. Comme nous allons le voir, l'étude de ce réseau a des applications concrètes qui peuvent être de deux aspects.

### Analyse de l'aspect "communauté" de la transmission de *Mycobacterium ulcerans*

Le premier aspect de ce réseau de transmission du pathogène concerne celui que l'on peut nommer "de communauté". En d'autres termes, nous nous



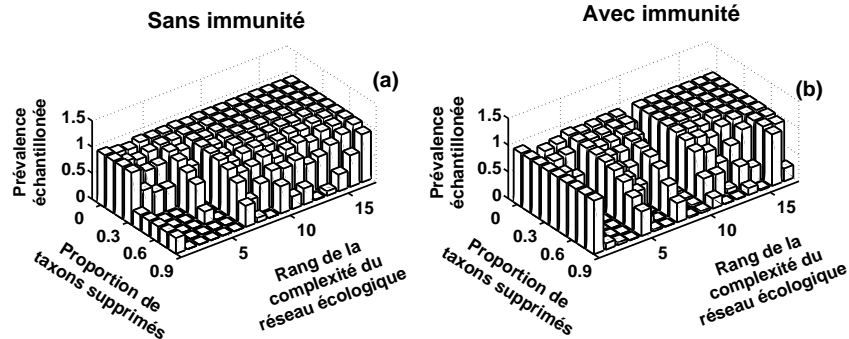
**Fig. 3.6 :** *Concept de stabilité de la transmission de l'infection. (a) Situation initiale d'une communauté composée de trois taxons reliés entre eux. (b) Si un taxon faiblement impliqué dans la transmission du pathogène disparaît, la prévalence du parasite diminuera dans de faibles proportions. La stabilité de la transmission de l'infection est alors importante. (c) En revanche, si un taxon fortement impliqué dans la transmission du parasite est retiré, la prévalence du parasite sera alors fortement diminuée induisant une faible stabilité de la transmission du parasite.*

intéressons à l'impact de la structure de ce réseau, comme par exemple le nombre de liens (voir Annexe H), sur la stabilité de la transmission de l'infection, ceci dans chacune des communautés pour lesquelles nous avons estimé un réseau de transmission du parasite. Il est donc important de noter qu'ici, nous étudierons, d'un point de vue pratique, l'identification des communautés pour lesquelles la stabilité de la transmission de *M. ulcerans* est importante. En d'autres termes, les communautés affichant la plus forte stabilité pour la transmission du parasite sont celles pour lesquelles la transmission du parasite est la moins sensible aux perturbations extérieures. Aussi, nous retirons les taxa les moins abondants de la communauté les uns après les autres. En effet, ces taxa avec les plus faibles abondances sont supposés, sous la condition que toutes les espèces possèdent les mêmes traits d'histoire de vie, être les plus sensibles aux perturbations extérieures, et qui peuvent éliminer des taxa d'une communauté de taxa hôtes (Cody & Diamond, 1975). De plus,

la suppression des taxa les moins abondants tendent à minimiser l'effet de la structure du réseau de transmission du pathogène, et ce pour les modèles impliquant une immunité permanente face au parasite, ce qui ne pourra que renforcer nos conclusions pour ce type de modèle. Dans le cas présent, nous utiliserons comme indicateur de la stabilité de la transmission du parasite le rapport entre la prévalence du parasite dans les communautés "initiales", autrement dit avec tous les taxa, et la prévalence du parasite dans les communautés pour lesquelles nous avons retiré une certaine proportion de taxa hôtes faiblement abondants.

Comme nous pouvions nous y attendre d'un point de vue théorique (May, 1974b), la stabilité de la transmission du parasite augmente avec la "complexité" du réseau de transmission du parasite présent dans chaque communauté de taxa hôtes, tout du moins pour le modèle sans immunité (Figure 3.7a). Ce que nous nommons la complexité du réseau de transmission du parasite est quantifié par le rapport  $\frac{\rho}{\beta}$ . Ce résultat peut d'ailleurs être expliqué de façon simple. Lorsque la complexité du réseau de transmission du pathogène est faible, les taxa hôtes vont être peu connectés entre eux. Par conséquent, la perte d'un taxon peut interrompre la transmission du parasite entre deux ou plusieurs niveaux hiérarchiques. A l'inverse, lorsque la complexité de ce réseau augmente, le parasite peut continuer à se transmettre d'un niveau hiérarchique à l'autre par le biais de "routes secondaires". Ce résultat, qui n'a jamais été montré à notre connaissance à propos de la transmission d'un agent parasitaire, peut être rapproché de la thèse selon laquelle la complexité d'un système écologique assure sa stabilité (May, 1974b).

A l'inverse, le modèle épidémiologique intégrant un mécanisme d'immunité pour tous les taxa face à la mycobactérie affiche un comportement bien différent (Figure 3.7b). En effet, dans le précédent modèle sans immunité, tous les individus infectieux restaient dans cet état de diffusion du parasite jusqu'à leur mort. En revanche, dans le cas d'un modèle avec immunité, le temps d'infection est cette fois-ci temporaire. Cette immunité va donc avoir pour conséquence que certains taxa hôtes dans des niveaux hiérarchiques différents peuvent jouer le rôle de "frein" dans la transmission du parasite puisque les individus de ces taxons ne pourront pas devenir infectieux et ainsi propager le pathogène. Autrement dit, les communautés avec un réseau fortement complexe de transmission du parasite ne vont pas toujours conduire à une plus grande stabilité de la transmission de l'agent infectieux et ce parce que les "routes secondaires" pour cette transmission peuvent être obstruées par des taxa majoritairement immunisés. La stabilité de la transmission du parasite va donc être fortement dépendante de la composition en taxa dans la communauté, et notamment de la place dans le réseau de transmission du pathogène des taxa avec un renouvellement rapide de la population d'indivi-



**Fig. 3.7 :** *Stabilité de la transmission du pathogène calculée pour chaque communauté de taxa en fonction de la complexité du réseau de transmission du parasite. (a) Modèle sans immunité. L'augmentation de la complexité du réseau de transmission du parasite augmente la stabilité de la transmission de l'agent pathogène car l'augmentation de la complexité de ce réseau conduit à la multiplication des "routes secondaires" que le parasite peut emprunter, rendant sa transmission peu sensible à la perte de certains taxa hôtes. (b) Modèle avec immunité. Cette relation est brouillée si une immunité contre la mycobactérie est considérée. La perturbation de la relation est due au fait qu'avec une immunité, les individus de certains taxa vont, une fois immunisés, agir comme un "frein" dans la diffusion du pathogène, rendant les "routes secondaires" potentiellement moins nombreuses. Les paramètres utilisés sont donnés dans le texte principal.*

des non immunisés.

### Comment les taxa peuvent être "clés de voûte" pour la transmission d'un parasite ?

Le deuxième aspect de l'impact du réseau de transmission du pathogène concerne les taxa eux mêmes. Nous avons donc analysé comment la suppression d'un taxon modifie la stabilité de la transmission du parasite dans les 27 communautés locales étudiées. En d'autres termes, nous allons nous intéresser à l'existence d'un, ou plusieurs, taxa susceptibles d'être "clés de voûte" pour la transmission du pathogène. En écologie, un taxon "clé de voûte" est un taxon qui, par sa place particulière dans une communauté et par les liens écologiques qui l'unissent avec les autres taxons, assure la stabilité et/ou la résilience de la communauté toute entière (Mills & Soulé, 1993).

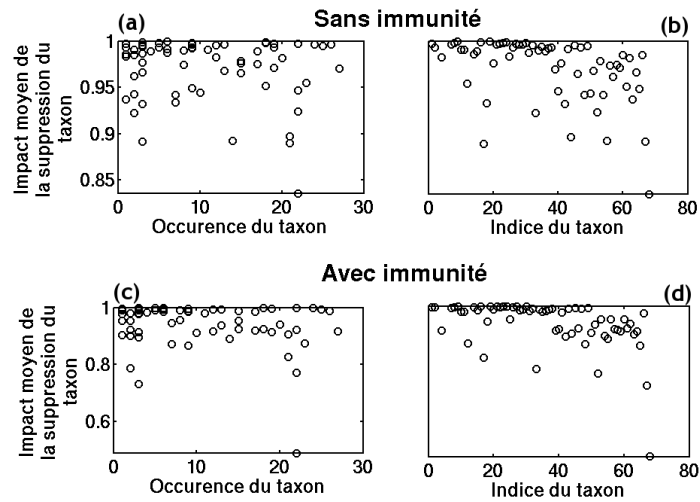


Dans notre cas, un taxon "clé de voûte" pour la transmission du parasite est donc un taxon hôte qui, par sa place primordiale dans le réseau de transmission du parasite, va permettre une transmission plus efficace du pathogène dans toute la communauté que si ce taxon hôte en était absent. Parce que ces taxa "clés de voûte" sont généralement les plus occurrents (Mills & Soulé, 1993), c'est à dire les plus fréquemment rencontrés dans des communautés locales différentes, nous nous focalisons sur la relation entre l'occurrence des taxa et la stabilité de la transmission du parasite pour toutes les communautés (Figure 3.8a,c). Nous quantifions cette stabilité de la transmission du parasite comme le rapport entre le nombre total d'individus infectieux dans toutes les communautés où le taxon considéré est présent et le nombre total d'individus infectieux dans toutes ces communautés sans le taxon considéré. Ainsi, lorsque la valeur de la stabilité de la transmission du parasite vaut 1, la suppression de ce taxon n'implique pas de modification de la transmission du parasite dans les communautés où le taxon hôte supprimé est impliqué. Lorsque cette valeur vaut 0.5 par exemple, la suppression de ce taxon implique une diminution de 50% de la prévalence du parasite dans toutes les communautés où le taxon supprimé est impliqué.

La figure 3.8 (Figures a et c) montre que les taxons les plus occurrents ne sont pas nécessairement les taxons avec la plus forte propriété de "clé de voûte". Cette absence de relation illustre bien la grande influence de la structure du réseau de transmission du parasite. En effet, même si les taxa sont très occurrents et que leur suppression entraîne (par un effet additif au travers de toutes les communautés) un impact qui aurait pu être plus important sur la transmission d'une espèce de parasite, ce sont en réalité la "place" des taxa dans ce réseau qui va conférer à un taxon particulier la propriété de "clé de voûte" ; place dans le réseau de transmission du parasite qui dépend de la structure du réseau quantifiée dans chacune des communauté par les paramètres  $\rho$  et  $\delta$ . Cette absence de relation est d'ailleurs observée sur les deux modèles épidémiologiques.

L'absence de relation nous oblige ainsi à nous focaliser sur les taxa eux-mêmes, et non sur leur occurrence (Figures 3.8b, d). Nous pouvons ainsi observer la grande variabilité des propriétés "clé de voûte" des taxa-hôtes. Cette variabilité nous empêche ainsi d'observer un schéma général concernant cette propriété de "clé de voûte".

Cependant, un taxon en particulier mérite une attention toute particulière. En effet, la suppression du taxon ayant l'indice 68, aussi bien dans le modèle sans immunité que celui avec immunité, diminue de manière importante la prévalence dans toutes les communautés. Pour le modèle sans immunité, la suppression de ce taxon conduit à une diminution de 15% de la prévalence du parasite et jusqu'à 50% pour le modèle avec immunité. Ce taxon présente une



**Fig. 3.8 :** *Propriété de clé de voûte des différents taxa pour la transmission de Mycobacterium ulcerans. La quantification de la stabilité de la transmission du parasite est expliquée dans le texte principal. (a,b) Relations entre l'occurrence des taxa et la stabilité de la transmission du parasite. Aucune relation claire n'est ici visible. Cette absence de relation nous oblige ainsi à s'intéresser aux taxa eux-mêmes (c,d) Les taxa hôtes affichent une grande variabilité de leur propriété de taxon "clé de voûte". Un taxon, en particulier, mérite de retenir notre attention. Il s'agit en effet du groupe des vers Oligochaeta dont la suppression conduit à une diminution de 15% de la prévalence de la mycobactérie si la transmission de ce pathogène n'implique pas d'immunité, et à une diminution de 50% si les individus deviennent immunisés après un temps d'infection de 7 jours. Chaque point représente un taxon, et certains points sont ici superposés pour les sous-figures (a) et (c).*

occurrence importante bien qu'il existe des taxa de plus forte occurrences. Ce résultat indique que ce taxon est fortement impliqué dans la transmission du parasite, non pas du fait de son occurrence, mais du fait de sa place dans le réseau. C'est pourquoi le taxon des vers *Oligochaeta* semble primordial dans la transmission de *Mycobacterium ulcerans* dans les communautés aquatiques au Ghana. L'existence de ce taxon "clé de voûte" est particulièrement intéressante car sa présence, ou son absence, d'une communauté de taxa hôtes indiquerait que cette communauté est "à risque" ou non. Si ce taxon est révélateur de conditions biotiques particulières, comme suite à une pollution ou à un amendement comme dans les rizières par exemple, on pourrait alors agir sur les conditions environnementales pour l'éliminer. Nous nuancions cependant les conséquences de la diminution de la transmission du parasite

dans les communautés aquatiques pour la transmission à l'homme car cette dernière est encore très peu connue comme nous l'exposions précédemment. En d'autres termes, une prévalence élevée en mycobactérie dans une communauté aquatique n'est pas forcément associée avec un risque élevé d'infection pour l'homme. Il a d'ailleurs été récemment démontré que la distribution spatiale de *M. ulcerans* dans les systèmes limniques est plus importante que la distribution de cas d'ulcère de Buruli (Williamson *et al.*, 2008), suggérant que les liens entre les cas humains et la présence de la mycobactérie dans l'environnement sont complexes.

### Discussion sur la transmission de *Mycobacterium ulcerans*

Pour résumer, nous avons ainsi montré que la transmission de *M. ulcerans* est, au minimum, tout à fait possible par les réseaux d'interactions écologiques. La mise en évidence de ce type de transmission présente différents intérêts majeurs, notamment en épidémiologie. Tout d'abord, il est possible d'identifier les communautés 'à risque' pour la transmission de l'agent pathogène, à condition de comprendre si une immunité face à cette mycobactérie peut être invoquée chez les taxa hôtes. De même, il est possible d'identifier quels taxa sont primordiaux pour la transmission de ce parasite, notamment parce que leur place dans le réseau d'interactions écologiques leur confère un pouvoir de diffusion du parasite important. C'est le cas du groupe des vers *Oligochaeta* qui, s'il était supprimé de la communauté locale, pourrait diminuer la prévalence de l'agent infectieux de 15% dans le cas d'une transmission sans immunité, et de 50% dans le cas d'une transmission avec immunité, comme l'indique les modèles développés ici.

Si nous supposons que le risque de transmission aux humains est significativement lié avec le nombre d'organismes aquatiques infectés dans les communautés locales, ce qui peut être le cas de façon indirecte (Benbow *et al.*, 2008, Williamson *et al.*, 2008), cette étude permet ainsi d'identifier quels types de communautés aquatiques sont propices ou non à la transmission de *M. ulcerans* à l'homme. Il pourrait être ensuite possible, une fois ces communautés identifiées, de diminuer le taux de contact entre les individus infectieux dans ces communautés et les populations humaines. Notre étude a permis de mettre en évidence que la suppression des vers *Oligochaeta* permettrait de diminuer de façon significative la prévalence de *M. ulcerans* dans ces communautés. Néanmoins, cette option, hormis le fait qu'elle soit probablement irréalisable d'un point de vue pratique, n'est pas souhaitable non plus d'un point de vue écologique car cela risquerait de fortement perturber la communauté dans son ensemble, et pas uniquement pour la transmission du pathogène. Aussi, la politique de contrôle qui serait probablement la plus

simple à réaliser et la plus efficace serait d'interdire aux populations humaines l'accès à ces communautés aquatiques.

Le résultat particulièrement intéressant concerne la propriété "clé de voûte" du taxon des *Oligochaeta*. Ce résultat offre un éclairage particulièrement intéressant en écologie puisqu'il montre que ces taxa "clé de voûte" ne sont pas nécessairement les taxa les plus abondants, ni même les plus fréquents, mais en réalité ceux qui sont les "mieux" placés dans le réseau de transmission du parasite. Ceci souligne l'importance cruciale des interactions écologiques pour la transmission d'agents pathogènes, ainsi que la nécessité d'étude expérimentale sur la compétence des espèces hôtes composant le taxon des vers *Oligochaeta* à transmettre la mycobactérie.

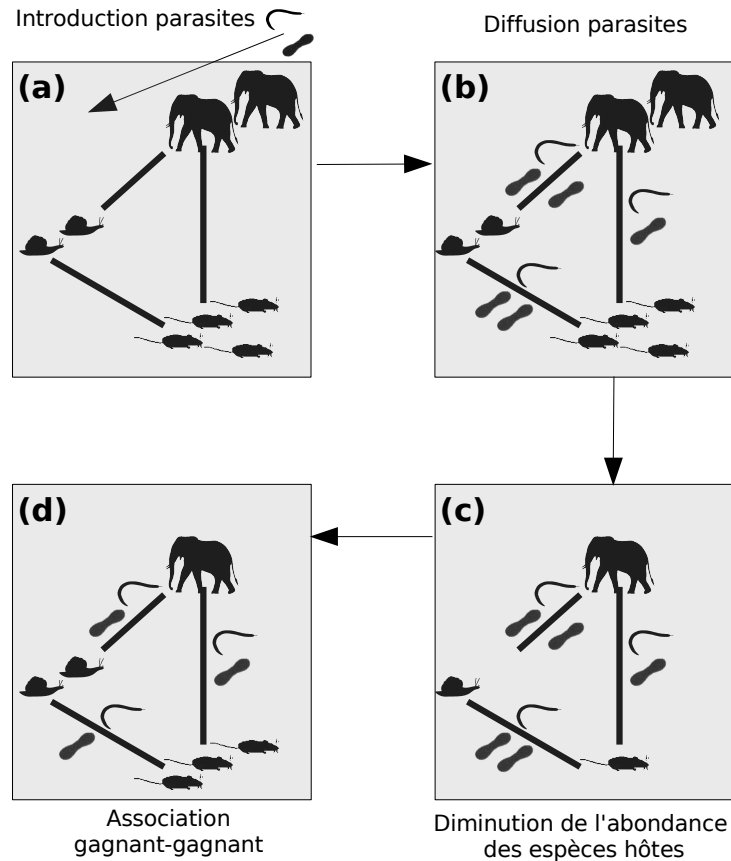
### 3.4 Discussion

Pour résumer, nous avons ainsi vu que les parasites modifient la structure des communautés d'espèces hôtes et que la structure des communautés pouvait à son tour entraîner une modification de la transmission du parasite. De façon générale, ce résultat pouvait être attendu depuis les premiers travaux théoriques de May (May, 1974b) montrant que la complexité, ainsi que la diversité, des systèmes écologiques assuraient leur stabilité en rendant ces systèmes peu sensibles à la perte d'une ou plusieurs espèces et/ou taxa. Les espèces de parasites, en permettant de limiter l'abondance des espèces présentes dans les communautés permettent ainsi aux espèces rares, composées de quelques individus, d'assurer leur survie à long terme.

Ainsi, les parasites représentent un élément essentiel de la stabilité des communautés, puisqu'une communauté stable doit afficher une forte richesse spécifique en parasite. C'est aussi ce qu'a démontré Kevin Lafferty d'un point de vue empirique en montrant que l'inclusion des espèces de parasites dans les réseaux trophiques augmente considérablement la connectivité dans ces réseaux trophiques. Par conséquent, et en reprenant le débat initié par May, l'inclusion des espèces de parasites dans l'étude des communautés d'espèces permet de mettre en évidence que les espèces de parasite assurent une plus grande résilience de la communauté.

Il ne nous a pas échappé aussi que l'association des espèces de parasites avec les espèces 'hôtes' au sein des réseaux d'interactions écologiques peut être une association de type "gagnant-gagnant" (Figure 3.9). En effet, si la communauté d'espèce hôtes a un intérêt à abriter une forte richesse spécifique en parasites pour augmenter sa résilience, nous avons montré, avec l'exemple de *M. ulcerans*, que la complexité résultante des interactions écologiques entre

les espèces hôtes profite également à la transmission du parasite. Nous avons



**Fig. 3.9 :** Association gagnant-gagnant entre les parasites et les espèces qui leur servent d'hôtes. (a) Situation initiale d'une communauté sans espèces de parasites. Une espèce (symbolisée par un rongeur) tend à devenir invasive. (b) L'introduction de parasites dans la communauté peut bénéficier des réseaux d'interactions écologiques liant les espèces entre elles pour se propager. C'est le cas par exemple de *Mycobacterium ulcerans*. (c) L'introduction de ce/ces parasites diminue l'abondance de certaines espèces hôtes, notamment celles tendant à devenir invasives. C'est le cas par exemple des espèces de plantes devenant invasives au États-Unis lorsque leurs pathogènes sont absents. (d) Finalement, la diffusion du parasite s'adapte aux abondances des espèces hôtes, résultant dans une association de type gagnant-gagnant entre les espèces de parasites et les espèces hôtes.

ainsi montré que la structure des réseaux d'interactions écologiques bénéficie à la transmission des espèces de parasites, et réciproquement. Néanmoins, dans ce chapitre autant que dans le précédent chapitre, nous posons comme

hypothèse que les différentes espèces avaient un comportement homogène entre elles, mis à part leur taux démographiques. En d'autres termes, nous n'avons pas encore considéré comment les comportements des différentes espèces hôtes, comme le type de reproduction ou leur comportement pour la recherche de nourriture par exemple, peuvent influencer l'intensité de la transmission d'un parasite dans une communauté d'espèces hôtes. C'est cet aspect que nous allons développer dans le chapitre à suivre.

## Chapitre 4

# Comprendre l'importance des traits d'histoire de vie hôtes dans les maladies à transmission multi-espèces

### 4.1 Comment l'écologie influence la transmission des maladies multi-hôtes ?

Comme nous l'avons vu précédemment, chaque espèce de parasite peut être inféodée à un nombre plus ou moins limité d'espèces hôtes. Pour toutes ces espèces, leur dynamique de population, leur comportement lors de leur déplacement ou encore leur type de reproduction, pour ne citer que quelques exemples, sont extrêmement variables d'une espèce à une autre. Ces caractéristiques intrinsèques des individus d'une espèce, et tous les paramètres mesurables susceptibles de modifier directement la production et la survie de leurs descendants, sont appelés des traits d'histoire de vie. Ces traits d'histoire de vie, bien qu'ayant une base génétique, se réfèrent à une observation du phénotype des individus d'une espèce. Nous pouvons citer, par exemple, le nombre de descendants produits à chaque période de reproduction ou encore la préférence de l'espèce pour un type de biotope particulier. Une large littérature scientifique s'est intéressée à développer la théorie des traits d'histoire de vie (Charnov, 1986, Stearns, 1992), théorie centrée sur la notion de "compromis allocatif". En effet, les ressources dont dispose chaque individu d'une espèce pour se reproduire le plus efficacement possible ne sont pas illimitées. La théorie des traits d'histoire de vie repose sur l'allocation 'optimale' entre ces expressions phénotypiques pour assurer la meilleure des-

cendance possible. Par exemple, les ressources utilisées pour augmenter la taille du corps de l'individu, pouvant permettre une augmentation de son succès reproductif, ne peuvent pas être allouées à une augmentation de l'intensité de la recherche de partenaires.

Si l'on se place du point de vue d'un agent infectieux se transmettant chez une ou plusieurs espèces de la faune sauvage, il semble probable que cet agent parasitaire va présenter des prévalences tout à fait différentes suivant les espèces hôtes utilisées pour sa transmission ; et ce notamment parce que ses traits d'histoire de vie peuvent être extrêmement variables d'une espèce à l'autre. Par exemple, dans le cas d'une maladie à transmission vectorielle, une espèce de réservoir qui affiche un comportement favorisant une exposition à une espèce de vecteur (cas des oiseaux aquatiques et d'une espèce de moustique) peut voir sa prévalence en agent infectieux plus importante que chez une espèce n'affichant pas ce comportement. De nombreux autres traits d'histoire de vie peuvent ainsi permettre, ou au contraire, empêcher une plus forte exposition au parasite.

Les traits d'histoire de vie des espèces hôtes, et plus particulièrement ceux relevant de leur dynamique de populations, sont pris en compte depuis longtemps pour les maladies ne touchant pas directement l'espèce humaine, et de nombreux pathogènes ont été étudiés dans ce sens. Néanmoins, il faut bien reconnaître que le principal aspect étudié a été l'impact des espèces de parasites sur l'abondance des espèces animales, ceci à des fins appliquées relevant souvent de la conservation des espèces. Tel a été le cas par exemple de la brucellose chez les bisons et les élans dans le parc de Yellowstone (Dobson & Meagher, 1996), de la tuberculose bovine (Cosivi *et al.*, 1998), ou encore plus récemment de la fièvre du Nil occidental (Ladeau *et al.*, 2007). Ce type d'étude a d'ailleurs reçu un formalisme aussi bien empirique que théorique (Grenfell & Dobson, 1995).

Plus récemment, l'étude de l'influence des traits d'histoire de vie des espèces hôtes sur la transmission d'un agent pathogène au sein des communautés animales a trouvé d'autres champ d'application. Ces études ne se sont plus focalisées sur des problèmes fondamentaux ou de conservation de ces espèces hôtes, mais sur la possibilité d'identifier les zones géographiques où les espèces de parasites sont susceptibles d'être transmis plus intensément, et en conséquence pouvant augmenter le risque de transmission à l'être humain. Le développement récent de cette voie de recherche s'est renforcé au fur et à mesure que s'accumulait l'évidence de l'importance des maladies zoonotiques, dont la transmission naturelle implique la faune sauvage, et pour lesquelles les humains ne sont qu'un réservoir "cul de sac" incapables de transmettre le parasite, dans les maladies humaines dites émergentes (75% des maladies infectieuses émergentes sont dues à un agent parasitaire initialement animal

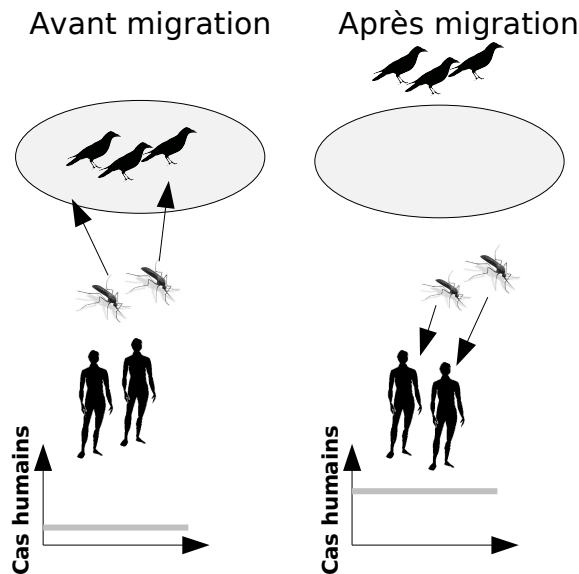


(Taylor *et al.*, 2001)). Les espèces d'agent infectieux les plus étudiées avec l'aide de la théorie des traits d'histoire de vie ont donc été principalement les maladies zoonotiques avec le plus fort risque impact potentiel sur la santé publique humaine, à savoir la fièvre du Nil occidental (Granwehr *et al.*, 2004), les virus grippaux chez les espèces aviaires (Olsen *et al.*, 2006), la rage (Real *et al.*, 2005a) ou encore la maladie de Lyme (Schauber *et al.*, 2005).

La rage est à ce sujet un des tous premiers exemples d'études recherchant l'influence des traits d'histoire de vie hôtes sur la dynamique de population d'un agent parasitaire. Cette maladie infectieuse re-émergente, causée par un virus de la famille des *Rhabdoviridae*, peut infecter différentes espèces de mammifères, avec des degrés d'adaptation différents. Cette maladie est en pleine ré-émergence aux États-Unis depuis les années 1970 (Real *et al.*, 2005b). Les premières études menées dans ce contexte de ré-émergence (Gremillon-Smith & Woolf, 1988) ont permis de mettre en évidence une synchronie entre la dynamique de population des espèces hôtes, notamment une espèce de mouffette nord-américaine, et la dynamique de population du parasite. Cette synchronie, observée sur plusieurs états des États-Unis, suggère l'importance de la dynamique de population des espèces hôtes sur la transmission d'un agent pathogène.

Aujourd'hui, les traits d'histoire de vie des différentes espèces hôtes, aussi bien des espèces de vecteurs que de réservoirs, ont commencé à être analysés pour comprendre l'épidémiologie de pathogènes directement chez les populations humaines. Concernant la fièvre du Nil occidental dans le nord-est urbanisé des États-Unis, il a été montré que l'effet du changement de préférence trophique de l'espèce de moustique *Culex pipiens* est conditionné par la migration de l'espèce aviaire *Turdus migratorius*. Le moustique se nourrit alors préférentiellement sur l'homme plutôt que sur les autres espèces d'oiseaux présentes (Figure 4.1). Cette modification de préférence trophique peut être responsable du déclenchement d'une véritable épidémie humaine de la fièvre du Nil occidental, à des périodes concordantes avec le départ en migration de *Turdus migratorius* (Kilpatrick *et al.*, 2006). Un effet similaire a été mis en évidence avec l'espèce de moustique *Culex tarsalis* et le départ en migration de la même espèce d'oiseau en Californie et dans le Colorado.

Néanmoins, ces études qui se sont focalisées sur l'influence des traits d'histoire de vie hôtes sur la transmission des pathogènes, aussi bien strictement animaux que zoonotiques, ont été réalisées sur des systèmes épidémiologiques extrêmement simples ne faisant intervenir que quelques espèces hôtes. Toutefois, comme nous l'avons déjà observé à de nombreuses reprises, les espèces de parasites sont souvent capables d'infecter un spectre très large d'espèces hôtes différentes. Ainsi, un système complexe peut exister localement et dans lequel différents traits d'histoire de vie des espèces hôtes peuvent influencer



**Fig. 4.1 :** *Illustration de l'influence de traits d'histoire de vie des espèces hôtes pour la transmission à l'homme de la fièvre du Nil occidental. Lorsque l'espèce *Turdus migratorius* est présente localement, les individus moustiques de l'espèce *Culex pipiens* ont tendance à afficher une préférence trophique pour cette espèce. Lorsque l'espèce *Turdus migratorius* migre, un changement de préférence trophique du moustique au profit de l'espèce humaine est observé, augmentant du même coup la prévalence du virus du Nil occidental dans la population humaine. D'après Kilpatrick et al. (2006).*

la transmission d'une espèce de parasite.

Quelques analyses comparatives ont été réalisées pour comprendre l'influence des traits d'histoire de vie hôtes sur la transmission infectieuse. Récemment, Gamramzegi et ses collaborateurs ont développé ce type d'approche pour étudier la transmission des virus grippaux faiblement pathogènes chez les communautés d'espèces d'oiseaux (Garamszegi & Møller, 2007). Cette étude a montré, avec l'aide d'un modèle statistique tenant compte de la phylogénie entre espèces, les traits d'histoire de vie statistiquement associés à une forte prévalence du virus chez les espèces hôtes. Il a notamment été possible de déterminer que les espèces se nourrissant préférentiellement à la surface de l'eau, ainsi que celles affichant un fort contact aussi bien inter-spécifique qu'intra-spécifique lors de longues migrations, affichent une plus forte prévalence en virus grippaux faiblement pathogènes.

Le principal avantage de ce type d'étude est d'associer des traits d'histoire de

vie avec un risque de forte circulation du parasite, tout en gardant cet aspect “communautaire” essentiel dans lequel le parasite circule. Néanmoins, comme l’a montré la précédente étude sur les virus grippaux aviaires, l’affichage de ce comportement ‘à risque’ n’est pas pour autant suffisant pour permettre à une espèce hôte de transmettre le parasite. Il est également nécessaire que cette espèce soit susceptible, d’un point de vue génétique, à être infecté par ce parasite. La question qui se pose est alors de comprendre comment les différents traits d’histoire de vie des différentes espèces hôtes, couplés avec leurs facteurs génétiques, vont modifier la transmission d’un agent parasitaire. Il deviendra dès lors possible d’identifier comment les traits d’histoire de vie des différentes espèces hôtes peuvent moduler la transmission attendue du parasite d’après la seule susceptibilité génétique de ces espèces. En d’autres termes, les espèces hôtes peuvent afficher un niveau d’infection du parasite élevé si leurs traits d’histoire de vie offrent une exposition importante au parasite, même si elles sont faiblement susceptibles à devenir infectieuses. Réciproquement, les espèces fortement susceptibles de devenir infectés, d’un point de vue génétique, peuvent afficher une transmission du parasite faible si leurs traits d’histoire de vie n’offrent pas des conditions optimales à la transmission de cet agent infectieux. C’est ce que nous avons voulu tester sur la fièvre du Nil occidental aux États-Unis.

## 4.2 Le cas de la fièvre du Nil occidental

La fièvre du Nil occidental, identifiée en Ouganda en 1937 dans le district du *West Nile*, est une pathologie causée par le virus du Nil occidental. Ce *flavivirus* se transmet des espèces réservoirs, c’est-à-dire des espèces d’oiseaux, aux autres espèces de réservoirs au travers des piqûres de plusieurs espèces possibles de vecteurs infectés, préférentiellement des moustiques du genre *Culex*. Ce virus est donc à transmission vectorielle. Un nombre important d’espèces de vecteurs (Goddard *et al.*, 2002, Gould & Fikrig, 2004, Kilpatrick *et al.*, 2006, Komar, 2003) ainsi que d’espèces réservoirs (Balança & Hars, 2004, Ezenwa *et al.*, 2006, McLean *et al.*, 2001) peuvent devenir infectieux et transmettre localement cet agent pathogène. A ce jour, plus de 40 espèces de moustiques et près de 200 espèces d’oiseaux ont été retrouvés infectés par ce virus (Gould & Fikrig, 2004), et pouvant potentiellement transmettre cette infection. Ce nombre important d’espèces hôtes, disposant de traits d’histoire de vie variables entre elles, pouvant être impliqués dans la transmission du virus du Nil occidental, met en exergue l’extrême complexité de ce système.

La fièvre du Nil occidental a touché de façon sporadique la France, et plus particulièrement la région deltaïque de la Camargue, jusqu'en 1964 (Hannoun *et al.*, 1964), date de la dernière épidémie connue avant l'épisode actuel de ré-émergence. Durant presque 40 ans, ce virus n'a plus provoqué de cas humains ni équins, bien qu'une faible circulation pouvait toujours être suspectée (Rollin *et al.*, 1982). Le 6 septembre 2000, deux cas humains ont été diagnostiqués dans l'Hérault (Murgue *et al.*, 2001). Depuis, de nouveaux cas, souvent équins et rarement humains, apparaissent plus au moins fréquemment sans que l'on ne puisse réellement comprendre les raisons sous-jacentes à la circulation de ce virus dans cette zone (Balenghien, 2006). En revanche, si cette pathologie présente un faible impact sur les populations en Camargue, aussi bien humain, animal qu'économique, la situation est très différente aux États-Unis. Apparu sur le territoire nord-américain en 1999 dans la ville de New-York (Lanciotti *et al.*, 1999), le virus s'est depuis propagé à l'ensemble de ce territoire (Mackenzie *et al.*, 2004). L'origine de cette introduction reste encore aujourd'hui mystérieuse malgré la probabilité d'une introduction accidentelle au vu de la proximité phylogénétique entre le virus ayant frappé la ville de New-York et une souche de virus retrouvé en Israël (Lanciotti *et al.*, 1999). La fièvre du Nil occidental représente depuis un problème de santé publique majeur aux États-Unis, responsable en 2002 et 2003 de plusieurs milliers de cas humains dont plus de 200 décès par an (Gould & Fikrig, 2004). Cette différence dans l'intensité de la transmission et de la virulence de ce virus entre les États-Unis et l'Europe, bien qu'inexpliquée, se retrouve également dans la séroprévalence trouvée chez les différentes espèces aviaires sauvages. La séroprévalence d'un parasite chez une espèce hôte représente la proportion d'individus de cette espèce retrouvée avec des anticorps ciblés contre ce parasite, mettant ainsi en évidence une exposition passée à ce pathogène. Ainsi, alors qu'en France seulement 3 individus sur 1380 ont été retrouvés avec des anticorps en 2007 en Camargue (N. Gaidet, communication personnelle), la séroprévalence détectée chez les différentes espèces aviaires sauvages aux États-Unis affiche des ordres de grandeur bien supérieure, allant de quelques individus à près de 80 % des populations d'oiseaux étudiées, et ce pour des tailles d'échantillons respectables (Allison *et al.*, 2004, Blackmore *et al.*, 2003, Deegan *et al.*, 2005, Godsey *et al.*, 2005, Komar *et al.*, 2001).

#### 4.2.1 Démarche de l'étude

L'hétérogénéité des séroprévalences détectées chez les espèces aviaires traduit les différences écologiques et génétiques qui peuvent exister chez ces hôtes transmettant le virus du Nil occidental. Cette variabilité suggère

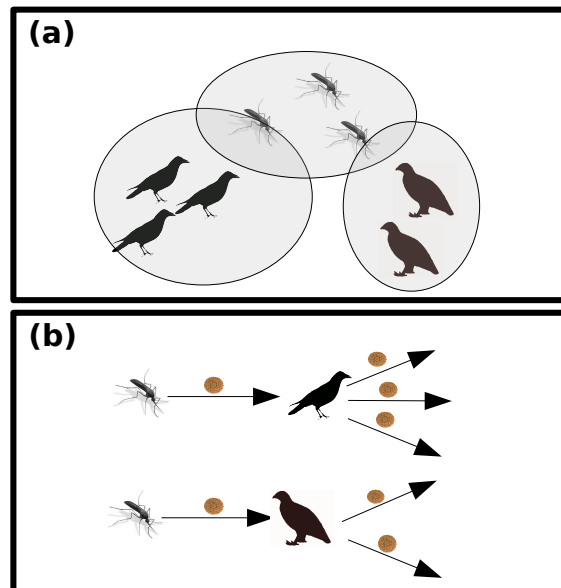
également qu'une multitude d'espèces réservoirs peuvent amplifier ou diluer localement la transmission de ce virus. Par conséquent il n'y a pas à proprement parler une seule espèce de réservoir pouvant amplifier à elle seule la circulation de ce pathogène. C'est sur cette hétérogénéité des séroprévalences observées chez les différentes espèces d'oiseaux sauvages et captifs aux États-Unis que nous allons nous baser pour déterminer le rôle respectif de chacun des principaux traits d'histoire de vie.

Différents critères déterminent la séroprévalence détectée chez les espèces d'oiseaux sauvages. Si les traits d'histoire de vie des différentes espèces peut permettre, ou non, d'augmenter l'exposition des individus au virus, dans le cas présent au travers d'un vecteur infecté, cette composante écologique n'est certainement pas la seule à entrer en ligne de compte. En effet, l'infection par un parasite passe d'abord par la susceptibilité de l'espèce hôte à recevoir le parasite et à sa capacité à le multiplier. Ainsi, si les traits d'histoire de vie des espèces hôtes se prêtent à une bonne exposition au virus et que ces espèces peuvent devenir infectieuses, alors ces espèces afficheront une plus forte séroprévalence que les espèces présentant de moins bonnes conditions (Figure 4.2).

Notre analyse suit donc deux étapes. La première consiste en la quantification de cette susceptibilité à devenir infectieux, et que nous nommerons la 'susceptibilité intrinsèque' d'une espèce hôte. Cette susceptibilité représente la probabilité pour un individu non immunisé de devenir infectieux durant toute sa vie, autrement dit d'afficher des anticorps. Pour estimer cette susceptibilité, nous étudierons le cas des oiseaux captifs, et ce afin de réduire au maximum le 'bruit' dû aux traits d'histoire de vie des différentes espèces hôtes. Une fois cette susceptibilité intrinsèque estimée, nous la retirons de la séroprévalence observée dans une situation où les oiseaux sont non-captifs pour analyser la part des différents traits d'histoire de vie sur la séroprévalence résultante.

### 4.2.2 Données

Les données épidémiologiques que nous avons utilisées sont basées sur une compilation de la littérature sur la fièvre du Nil occidental aux États-Unis et sont disponibles pour deux types d'oiseaux. La première catégorie concerne les espèces captives dans le but de réduire au maximum la variation de séroprévalence due aux traits d'histoire de vie des différentes espèces hôtes. Pour cela, nous nous basons sur une étude menée en 1999, durant l'épidémie touchant le zoo du Bronx à New-York (Ludwig *et al.*, 2002). L'environnement particulier d'un zoo nous autorise à penser que chaque espèce était soumise à une pression de contact avec les espèces de moustiques infectés relativement



**Fig. 4.2 :** Démarche de l'analyse sur la fièvre du Nil occidental aux États-Unis. (a) Les traits d'histoire de vie des espèces hôtes peuvent permettre d'augmenter l'exposition des espèces de réservoirs aux espèces de vecteurs infectés. Lorsque les individus vecteurs infectés sont en contact avec les individus réservoirs, la susceptibilité génétique des espèces de réservoirs au parasite peut permettre, ou non, une infection de l'individu réservoir (b).

équivalente. Les 32 oiseaux qui étaient hébergés à l'intérieur de cages sans possibilité de contacts avec les moustiques infectés, pour des raisons climatiques notamment, ont dû être retirés de l'analyse. Ces 32 individus n'étant pas identifiés dans l'étude utilisée (Ludwig *et al.*, 2002), nous nous sommes basés sur les espèces les plus propices à être conservées en cage (Steele *et al.*, 2000) et dont la somme de leur abondance dans le zoo du Bronx égalait 32 individus.

La deuxième catégorie de données épidémiologiques est basée sur une collection de données, exhaustive à notre connaissance, des données de séroprévalence chez différentes espèces d'oiseaux sauvages aux États-Unis, publiées entre janvier 2005 et septembre 2006. Toutes ces études se sont focalisées sur des régions géographiques différentes où le virus est reconnu pour circuler et qui représentent différents types d'écosystèmes, aussi bien "urbain" (Allison *et al.*, 2004, Bernard *et al.*, 2001, Komar *et al.*, 2001) que "naturel" (Blackmore *et al.*, 2003,?, Deegan *et al.*, 2005, Godsey *et al.*, 2005). Ces études sont basées sur des surveillances aussi bien actives, pour lesquelles un plan

d'échantillonnage a été spécifié, que passives, et qui se sont concentrées sur la récolte d'oiseaux retrouvés morts. La proportion d'individus retrouvés avec des anticorps contre le virus du Nil occidental étant similaires entre les études passives et actives, le biais d'échantillonnage entre ces deux méthodes de collecte a alors été supposé être similaire. L'intégration des études basées sur une surveillance passive nous a aussi permis d'augmenter le nombre d'espèces d'oiseaux utilisée pour l'estimation des modèles statistiques et par voie de conséquence d'augmenter la robustesse de nos modèles statistiques.

Les données sur les traits d'histoire de vie des différentes espèces sauvages ont été compilées à "dire d'experts" par Nicolas Gaidet, Gilles Balança et Benjamin Vollot, tous trois ornithologues au Cirad de Montpellier. Différents traits d'histoire de vie ont été pris en compte pour le risque qu'ils pouvaient représenter pour une exposition augmentée au virus du Nil occidental. La première est la masse moyenne des espèces car elle est connue pour être fortement liée avec plusieurs autres traits d'histoire de vie (West *et al.*, 1997). Le fait que les oiseaux soient aquatiques, ou non, représente le premier réel facteur d'augmentation de l'exposition au virus puisque les moustiques vivent préférentiellement dans des zones humides (Spielman & D'Antonio, 2001). Le deuxième traits d'histoire de vie concerne la période de la journée durant laquelle les individus vont à la recherche de nourriture car cette période pourrait coïncider avec une sortie massive de moustiques. En effet, certaines espèces de moustiques se déplacent plus fréquemment à la nuit tombée (Spielman & D'Antonio, 2001). Le troisième paramètre retenu concerne le comportement des individus pour la recherche de nourriture. Si les individus recherchent de la nourriture en groupe, c'est-à-dire affichant un comportement grégaire, ce groupe d'individus dégagera plus de CO<sub>2</sub> augmentant ainsi l'attraction des moustiques. A l'inverse, des individus isolés subiront une plus forte abondance de moustiques pour chaque individu réservoir. Deux autres traits d'histoire de vie concernent la hauteur de prospection pour la nourriture et la hauteur pour la reproduction car les moustiques ne volent pas au-delà d'une certaine hauteur. En conséquence, les hauteurs utilisées pour la prospection de nourriture et la reproduction peuvent permettre d'éviter les piqûres de moustiques potentiellement infectés. Puisque la transmission par nécrophagie a été récemment suggérée pour la fièvre du Nil occidental (Hartemink *et al.*, 2007), nous prenons également en compte cette possibilité. La dynamique de population des espèces d'oiseaux peut également avoir un rôle important car elle conditionne la production d'individus non immunisés. Aussi, nous considérons la date de reproduction, qui peut être précoce ou tardive, la période de reproduction, qui peut être synchronisée ou étalée, et le nombre de périodes de reproduction au cours d'une saison, qui peut avoir unique ou non. Les individus non immunisés à la naissance n'offrent

pas non plus la même résistance face au virus. Ainsi, les oisillons naissant nidicoles, c'est-à-dire aveugles et sans plumes, peuvent subir plus facilement les attaques de moustiques infectés, à l'inverse des oisillons nidifuges qui eux, quittent le nid rapidement après la naissance en étant parfaitement capables de voler. Enfin, puisque les oiseaux migrateurs ont été suspectés à de nombreuses reprises être capables de disséminer le virus (Causey *et al.*, 2003, Peterson *et al.*, 2003, Rappole *et al.*, 2000, Rappole & Hubálek, 2003), nous prenons en compte les quatre principaux comportements migrateurs, à savoir les comportements sédentaire, migrateur estivant, migrateur en transit et migrateur hivernant.

### 4.2.3 Analyse statistique

Nous avons donc développé deux modèles statistiques différents. Le premier modélise la séroprévalence chez les espèces d'oiseaux captifs en fonction d'une caractéristique intrinsèque de l'espèce hôte. Pour cela, nous utilisons un modèle linéaire généralisé (GLM en anglais) avec une réponse binomiale, et corrigé par les tailles d'échantillons. Cette caractéristique intrinsèque doit représenter la base génétique de la susceptibilité à l'infection. Une fois les coefficients de ce modèle caractérisés, le second modèle est construit pour analyser la part des différents traits d'histoire de vie sur la séroprévalence des espèces d'oiseaux sauvages. Ce modèle est construit de la façon suivante :

$$Y = \alpha X \times \beta Z \quad (4.1)$$

où  $Y$  est la séroprévalence des espèces d'oiseaux sauvages,  $\alpha$ , qui doit être ici estimé, est le vecteur des coefficients pour chacun des traits d'histoire de vie,  $X$ , et  $\beta$  est le coefficient estimé à partir de la caractéristique intrinsèque  $Z$  sur les espèces d'oiseaux captives. Aussi, nous assumons dans cette étude que la séroprévalence est un processus multiplicatif plutôt qu'additif. Par exemple, une espèce d'oiseau avec une forte susceptibilité intrinsèque ne va pas forcément afficher une forte séroprévalence si ces traits d'histoire de vie sont défavorables à une exposition au virus. Cette séroprévalence va être "modulée" par les différents traits d'histoire de vie, suggérant ainsi un processus multiplicatif plutôt qu'additif. Ainsi, pour comprendre la part des différents traits d'histoire de vie sur la séroprévalence des espèces d'oiseaux sauvages, nous devons retirer la partie due à la susceptibilité intrinsèque. Pour cela, nous effectuons le changement de variable suivant :

$$\tilde{Y} = Y/(\beta Z) \quad (4.2)$$



où  $\tilde{Y}$  est la séroprévalence corrigée sans la part de la susceptibilité intrinsèque. Ainsi, le nouveau modèle à estimer est formulé de la façon suivante :

$$\tilde{Y} = \alpha X \quad (4.3)$$

ce qui va nous permettre de séparer l'effet de la susceptibilité intrinsèque de l'effet des traits d'histoire de vie. Pour finir, et ce parce que la correction de la séroprévalence peut rendre la distribution des données non-binomiale, nous appliquons une transformation logarithmique afin de transformer les données en une distribution log-normale. Ce nouveau modèle linéaire généralisé aura donc pour réponse une variable gaussienne.

#### 4.2.4 Résultats : oiseaux captifs

Il convient ainsi de déterminer quelle est la meilleure représentation "intrinsèque" d'une espèce qui pourrait être impliquée dans la susceptibilité face à l'infection par le virus du Nil occidental. Il est normal de considérer en premier lieu la phylogénie de ces espèces pour représenter la variabilité de ces relations intrinsèques. La phylogénie des oiseaux est relativement bien connue et a fait l'objet d'études depuis de nombreuses années (Sibley & Ahlquist, 1991). Malheureusement, cette phylogénie n'est disponible qu'à l'échelle de la famille, ce qui nous obligerait à devoir agréger nos informations épidémiologiques, et dans un deuxième temps leurs composantes écologiques, qui sont toutes deux à l'échelle de l'espèce. Notre compilation bibliographique contient 138 espèces, représentant 32 familles. Nous considérons ainsi que cette perte d'information est trop importante pour pouvoir être intégrée dans notre modèle statistique. De plus, il aurait été nécessaire de résumer les relations phylogénétiques entre les espèces, qui sont par définition en deux dimensions, en un facteur uni-dimensionnel, ce qui aurait une nouvelle fois agrégé cette information.

Une autre caractéristique intrinsèque est la masse corporelle moyenne des espèces. Ce paramètre est renseigné pour toutes les espèces d'oiseaux, aussi bien captives que sauvages. La masse corporelle moyenne des espèces est connue pour être liée avec de nombreux traits d'histoire de vie (West *et al.*, 1997), ce qui a d'ailleurs donné lieu à la mise en évidence de nombreuses relations dites allométriques (voir chapitre 2). Ainsi, estimer le premier modèle statistique sur cette caractéristique permettrait également de traiter la non-indépendance entre les différents traits d'histoire de vie et la masse corporelle moyenne, ce qui aurait également posé des problèmes d'ordre méthodologique pour le second modèle statistique. De plus, si la masse corporelle moyenne est liée avec autant de traits d'histoire de vie, c'est aussi qu'elle est le fruit de mul-

tiples compromis allocatifs sur le long terme et qui se traduisent par un ajustement optimal des espèces à leur environnement. Ainsi, les caractéristiques intrinsèques ayant une base génétique comme la susceptibilité intrinsèque peuvent également être plus ou moins liées avec la masse corporelle moyenne. Ceci a d'ailleurs été montré concernant la complexité du système immunitaire des vertébrés (Perelson *et al.*, 2006, Wiegel & Perelson, 2004), et pour lequel une relation positive a été estimée entre le nombre de molécules impliquées dans le système immunitaire d'un individu vertébré et la masse corporelle moyenne de l'espèce.

C'est pour cette raison que la séroprévalence observée chez les espèces d'oiseaux captifs est négativement liée avec la masse corporelle moyenne ( $\beta = -0.001693$ ), et ceci de façon significative ( $p - value = 3.21e - 12$ ). Si cette relation allométrique n'est pas surprenante au vu de la relation allométrique reliant la masse corporelle moyenne et la complexité du système immunitaire, elle peut toutefois paraître surprenante au regard du fait que l'on s'intéresse à la séroprévalence et non à la prévalence du virus du Nil occidental. En effet, les relations allométriques nous apprennent également que les espèces avec une forte masse corporelle ont tendance à être plus longévives (Economato *et al.*, 2005), étant exposées plus longtemps au virus. Il aurait donc été intuitif de trouver une relation positive entre la séroprévalence et la masse corporelle moyenne. Or, notre modèle statistique affiche une relation négative très fortement significative. Ce résultat peut être la conséquence d'un biais dans notre analyse car nous nous sommes focalisés sur la première épidémie survenue à New-York en 1999. Ainsi, la durée de vie des espèces d'oiseaux n'intervient que faiblement, tendant à surestimer le poids de l'immunité. Il est néanmoins intéressant de noter que le même modèle statistique estimée cette fois ci sur des espèces en liberté, testées plusieurs années plus tard, affiche également un coefficient négatif, plus faible et non significatif ( $\beta = 4.078e - 05$ ,  $p - value = 0.0754$ ). Le fait que ce coefficient reste négatif sur les espèces sauvages en liberté nous informe que le signe négatif de cette relation entre la masse corporelle moyenne et la séroprévalence n'est peut être pas dû à un biais de notre analyse, mais vraisemblablement dû au fait que l'accroissement de la complexité du système immunitaire confère un effet protecteur plus important que l'effet de l'exposition prolongée au virus. De plus, le fait que la relation négative entre la séroprévalence et la masse corporelle des individus soit non significative chez les espèces d'oiseaux sauvages en liberté abonde dans le sens de notre hypothèse suggérant que les traits d'histoire de vie "brouillent" la séroprévalence du virus du Nil occidental chez les espèces sauvages. Nous allons maintenant nous intéresser à la façon dont ces traits d'histoire de vie peuvent influencer la séroprévalence de ce virus.

### 4.2.5 Résultats : oiseaux libres

Nous appliquons ainsi le modèle précédemment estimé sur les espèces d'oiseaux captives (même coefficient  $\beta$ ) avec la masse corporelle des espèces sauvages libres pour estimer leur séroprévalence due à leur susceptibilité intrinsèque. Nous divisons ensuite la séroprévalence observée chez les espèces sauvages par la séroprévalence estimée précédemment pour obtenir la séroprévalence corrigée, et qui est due uniquement aux différents traits d'histoire de vie. Nous estimons par la suite les coefficients  $\alpha$  liant les traits d'histoire de vie avec les séroprévalences observées.

Avant toute chose, il est important de noter que l'estimation du modèle semble être tout à fait convenable. Le  $R^2$  ajusté est de 0.618 et le test  $F$  est significatif ( $p - value = 6.107e - 09$ ) sur les 58 observations utilisées pour ce modèle focalisé sur les traits d'histoire de vie. Le nombre d'espèces utilisées dans cette analyse a été diminué par rapport à notre précédente analyse parce que nous ne possédions pas de valeurs de traits d'histoire de vie pour certaines espèces d'oiseaux. De plus, lorsque nous appliquons les deux modèles statistiques successivement, une corrélation significative est observée entre les séroprévalences observées et les séroprévalences prédites par les deux modèles ( $p - value = 0.001366$ ). Ce résultat montre que l'application de ces deux modèles statistiques semble pouvoir reproduire les données observées, nous autorisant ainsi à analyser le deuxième modèle estimé sur les traits d'histoire de vie (Tableau 4.1).

Nous pouvons ainsi analyser la significativité, ainsi que la non significativité, des différents traits d'histoire de vie dans l'estimation du niveau de séroprévalence des espèces d'oiseaux. Nous nous intéressons tout d'abord aux variables significatives. Deux grands groupes peuvent être distingués.

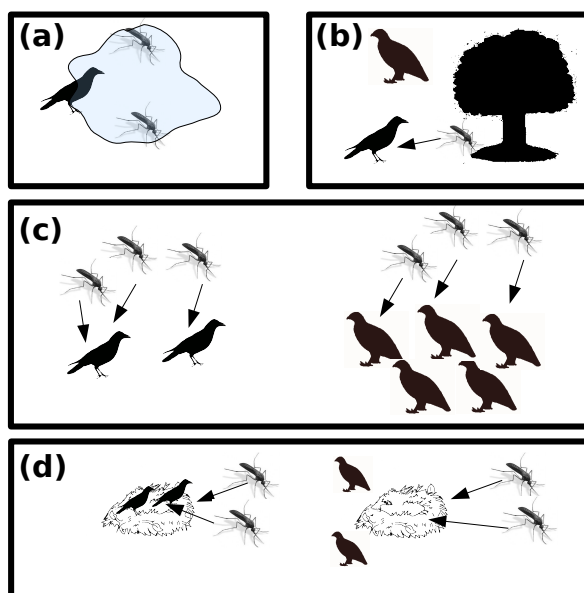
Le premier grand groupe concerne un comportement favorisant le contact avec des moustiques pouvant être infectés. Les oiseaux aquatiques montrent ainsi une séroprévalence plus élevée que les oiseaux non aquatiques. Il est largement rapporté dans la littérature entomologique (Spielman & D'Antonio, 2001) que les différentes espèces de moustiques se trouvent préférentiellement dans des zones humides car l'eau est nécessaire pour que les femelles moustiques puissent pondre leurs oeufs et que les larves puissent s'y développer. De même, les espèces affichant un comportement isolé pour la recherche d'alimentation affichent une séroprévalence plus élevée. Comme nous l'énoncions précédemment, un comportement isolé augmente le nombre d'individus vecteurs par individu réservoir. Ce rapport entre l'abondance des individus vecteurs et des individus réservoirs a été analysé de façon exhaustive par différents auteurs. Toutes ces analyses soulignent l'influence cruciale de l'abondance d'individus vecteurs sur l'intensité de la transmission d'un parasite

| Traits d'histoire de vie hôtes                                     | Coeff. (Pr(> t )) |
|--|-------------------|
| (Intercept)  | -0.0056 (0.7859)  |
| Oiseau aquatique   | 0.0136 (0.0217*)  |
| Comportement pour l'alimentation (isolé/grégaire)                  | 0.0113 (0.0034*)  |
| Période de la journée pour l'alimentation (crépuscule/diurne/...)  | 0.0127 (0.0929)   |
| Prospection pour l'alimentation (Au sol/Inférieur à 3 mètres/...)  | -0.0009 (0.1951)  |
| Nécrophage (jamais/occasionnel/...)                                | 0.0060 (0.0011*)  |
| Date de reproduction (précoce/tardive)                             | -0.0215 (0.0003*) |
| Période de reproduction (synchronisée/étalée)                      | -0.0064 (0.1840)  |
| Nombre de pontes (1/plusieurs)                                     | 0.0041 (0.3845)   |
| Comportement de reproduction (colonial/isolé/...)                  | 0.0022 (0.4490)   |
| Type de descendance (nidicole/nidifuge)                            | -0.0206 (0.0367*) |
| Hauteur pour la reproduction (au sol/inférieure à 3 mètres/...)    | -0.0108 (0.0181*) |
| Indice de migration (sédentaire/sédentaire et migrant estival/...) | 0.0002 (0.5576)   |

**Tab. 4.1** : Résultats de la modélisation statistique entre la séroprévalence des espèces aviaires du virus du Nil occidental et les 12 traits d'histoire de vie retenus dans notre analyse multivariée.

(voir chapitre 2, Anderson & May, 1991, Grenfell & Dobson, 1995). La reproduction au sol conduit elle aussi à une séroprévalence plus élevée. Puisque les espèces de moustiques incriminées dans la transmission de ce virus se nourrissent préférentiellement au sol (Spielman & D'Antonio, 2001), ce résultat était donc attendu. Enfin, le dernier paramètre favorisant une exposition au virus concerne les espèces nidicoles, c'est-à-dire naissant aveugles et sans plumes. Il paraît ainsi évident que les individus nidifuges, quittant très tôt le nid, assurent par leur déplacement rapide et leur plumage une meilleure protection face aux piqûres des vecteurs infectés que les individus nidicoles. Ces différents traits d'histoire de vie favorisant une plus forte séroprévalence sont schématisés sur la figure 4.3.

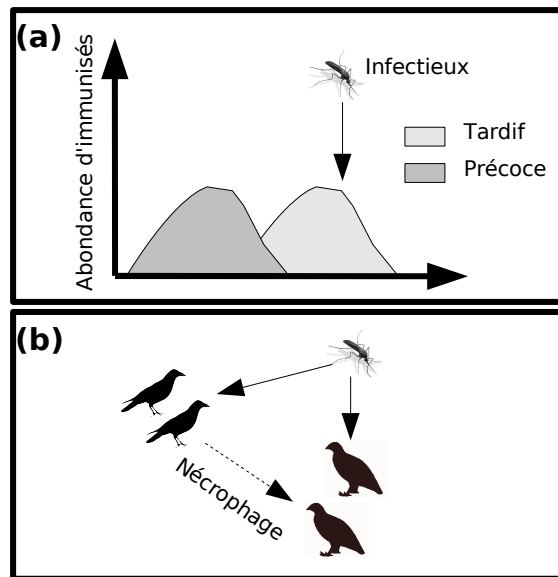
Le deuxième groupe de paramètres concerne plus précisément les espèces d'oiseaux elles-mêmes, sans augmenter de façon directe l'exposition au moustique infecté. Concernant les individus nécrophages, ils affichent une plus forte séroprévalence du virus du Nil occidental que les individus non-nécrophages. Cette voie de transmission, récemment suggérée et ayant montré son im-



**Fig. 4.3 :** Illustration des différents traits d'histoire de vie favorisant une plus forte exposition aux vecteurs infectés par le virus du Nil occidental aux États-Unis. Les processus sous-jacents permettant une meilleure exposition au virus en regard de ces traits d'histoire de vie sont exposés dans le texte principal. (a) Espèces aquatiques. (b) Hauteur pour la reproduction. (c) Comportement isolé pour la recherche de nourriture. (d) Espèces nidicoles dont les jeunes naissent sans plumes et nécessitent des soins au nid.

portance potentielle pour l'établissement du virus (Hartemink *et al.*, 2007), semble selon notre modèle statistique être impliquée de façon importante, tout du moins sur les données américaines. Enfin, un paramètre plus surprenant concerne les espèces ayant une période de reproduction précoce qui affichent une séroprévalence plus élevée. Il est connu pour différentes espèces d'oiseaux que la transmission verticale de l'immunité au virus du Nil occidental existe et peut durer quelques semaines (deux semaines en moyenne, voir Baitchman *et al.*, 2007). Ainsi, les espèces optant pour une reproduction précoce produisent des juvéniles qui dont l'immunité maternelle sera dissipée lors de l'émergence des moustiques infectés, augmentant ainsi leur séroprévalence. Ces différents traits d'histoire de vie sont représentés sur la figure 4.4.

Les variables non significatives sont également particulièrement informatives. La période de recherche de la nourriture ne joue pas un rôle significatif, malgré le fait que les moustiques aient tendance à rechercher des repas de sang au



**Fig. 4.4 :** *Illustration des traits d'histoire de vie ne relevant pas d'une augmentation directe de l'exposition aux moustiques infectés et influençant de façon significative la séroprévalence du virus du Nil occidental chez les espèces d'oiseaux. (a) Reproduction précoce donnant lieu à une forte abondance d'individus n'étant plus immunisés au moment de l'émergence de moustiques infectieux. (b) Transmission par nécrophagie.*

crépuscule (Spielman & D'Antonio, 2001). De la même façon, la hauteur de prospection pour rechercher de la nourriture n'apparaît pas jouer un rôle significatif dans notre étude alors que cette hauteur joue un rôle lors de la reproduction. On pourrait ainsi conclure que les espèces d'oiseaux sont donc plus exposées aux piqûres de moustiques infectés au moment de la reproduction qu'au moment de la recherche de nourriture. Ceci n'est pas le cas car le comportement, isolé ou grégaire, durant la reproduction n'est pas significatif dans notre analyse alors qu'un comportement isolé lors de la recherche de nourriture joue lui un rôle significatif. Il convient donc de ne pas tirer de conclusions trop hâtives sur l'activité des espèces aviaires les plus à risque de contracter le virus du Nil occidental, que ce soit pour la reproduction ou pour la recherche de nourriture. Les traits d'histoire de vie des espèces jouant sur la dynamique de population, tels que la période de reproduction qui peut être synchronisée ou étalée, ou le nombre de pontes, n'ont pas d'impact significatif sur le niveau de séroprévalence. Ceci peut sembler logique eu égard au fait que l'immunité maternelle joue un rôle significatif sur la séroprévalence du vi-

rus. Ainsi, les traits d'histoire de vie jouant sur la dynamique de populations des espèces sont contraintes par cette immunité maternelle. Par exemple, une reproduction synchronisée, permettant de libérer un grand nombre d'individus juvéniles, ne jouera un rôle que si ces juvéniles parviennent non immunisés au moment de l'émergence de moustiques infectés, c'est-à-dire si leur reproduction est précoce. Dans le cas contraire, ces individus juvéniles seront immunisés au moment de l'émergence des moustiques, empêchant ainsi une forte séroprévalence du virus chez ces espèces. Finalement, le schéma de migration ne modifie pas non plus la présence d'anticorps, et ceci même si chaque comportement migratoire est testé séparément ou ensemble sous forme d'indice dans nos analyses statistiques. Cela semblerait suggérer que ces individus migrants ne peuvent servir que modérément au transport du virus d'une zone géographique à une autre puisque les espèces migratrices n'affichent pas une séroprévalence des espèces sédentaires.

### 4.3 Discussion

En résumé, nous avons vu l'existence d'une relation allométrique entre la susceptibilité intrinsèque au virus du Nil occidental et la masse corporelle moyenne. Cette relation allométrique est due à une autre relation allométrique qui relie quant à elle la masse corporelle moyenne à la complexité du système immunitaire (Perelson *et al.*, 2006, Wiegand & Perelson, 2004). L'existence de ce type de relation allométrique pourrait être une relation beaucoup plus générale qu'il serait intéressant de mettre en évidence, à l'aide notamment d'études d'infection expérimentales sur le virus du Nil occidental aussi bien que sur d'autres agents pathogènes. Ce type d'études expérimentales existent pour la fièvre du Nil occidental (Komar, 2003), mais la distribution des masses corporelles moyennes n'est pas assez, semble-t-il, représentative pour réellement permettre l'identification de ce type de relation.

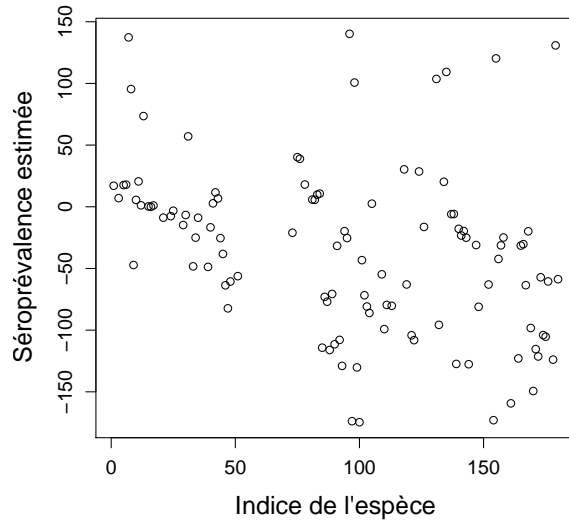
Concernant les traits d'histoire de vie, deux groupes peuvent être distingués pouvant jouer un rôle dans les niveaux de séroprévalence observés entre les espèces d'oiseaux. Le premier, et l'on pouvait s'y attendre, concerne le risque d'exposition des oiseaux aux moustiques infectés. Ainsi, les comportements isolés durant la recherche d'alimentation, ainsi que la hauteur utilisée pour la reproduction, le fait que les espèces d'oiseaux soient aquatiques ou encore la production d'individus nidicoles, sont tous significativement associés à une plus forte séroprévalence des espèces possédant ces caractéristiques biologiques. Le deuxième groupe concerne les traits d'histoire de vie relevant

de l'écologie même des espèces aviaires et n'influençant pas directement une plus forte exposition au virus. Ainsi, les espèces nécrophages ainsi que les espèces ayant une reproduction précoce affichent également une plus forte séroprévalence. Il est intéressant de s'apercevoir que la dynamique de population des espèces aviaires n'explique en rien le niveau de séroprévalence entre espèces.

Puisque notre modèle statistique semble capable de reproduire les séroprévalences observées, on pouvons donc nous demander si ce cadre statistique peut être utilisé dans un but prédictif. Nous avons ainsi construit la même base de données sur les traits d'histoire de vie des espèces d'oiseaux pour la Camargue à partir de dires d'experts. Ce travail a de même été réalisé par Nicolas Gaidet, Gilles Balança et Benjamin Vollot. Nous avons alors appliqué les mêmes modèles statistiques, avec les mêmes estimations de coefficients, sur les traits d'histoire de vie des espèces d'oiseaux présentes en Camargue. Pour rappel, la séroprévalence pour la Camargue est extrêmement faible, de l'ordre de 3 pour 1000 (Nicolas Gaidet, communication personnelle). Malheureusement, l'application de ces modèles sur les espèces présentes en Camargue n'a pas donné de résultat probants (Figure 4.5). La principale faille de ces modèles tient en premier lieu à un problème méthodologique. En effet, certaines espèces d'oiseaux en Camargue affichent des combinaisons de traits d'histoire de vie qui n'existent pas dans les espèces que nous avons renseignées pour les États-Unis. Aussi, les modèles statistiques ne peuvent qu'essayer d'extrapoler les combinaisons sur lesquelles ils ont été évalués, ce qui a pour résultat d'entraîner des valeurs aberrantes. Nous pourrions en conséquence conclure que le compartiment vecteur doit absolument être intégré lorsque la transmission d'un parasite est fortement sporadique dans une zone géographique donnée, comme en Camargue. A ce stade, il conviendrait désormais d'estimer ces deux modèles statistiques sur un large panel de combinaisons possibles de traits d'histoire de vie, quitte à sortir d'une seule localité géographique et de mener cette étude à une échelle plus large.

Ainsi, nous avons vu, principalement au travers de l'exemple de la fièvre du Nil occidental, que les traits d'histoire de vie des espèces hôtes jouent un rôle primordial dans la transmission d'un agent pathogène. De nombreuses études se sont intéressées de manière très précise sur la façon dont un agent pathogène pouvait être transmis expérimentalement d'une espèce animale à l'homme (Beigel *et al.*, 2005). La plupart de ces études n'incluent cependant pas la question de l'importance de l'écologie de cette espèce hôte pouvait lui permettre de rentrer en contact avec l'agent parasitaire. En effet, des espèces faiblement susceptibles à transmettre un parasite, d'un point de vue génétique, pourrait tout à fait être d'excellents candidats pour la transmission du parasite dans les communautés d'espèces réservoirs comme nous





**Fig. 4.5 :** Application des deux modèles statistiques sur les espèces d'oiseaux présentes en Camargue. Ces modèles ont été estimés à partir des données compilées aux États-Unis, puis extrapolés aux traits d'histoire de vie des oiseaux de Camargue. Les modèles statistiques échouent à reproduire la séroprévalence moyenne observée en Camargue.

l'avons vu dans le chapitre précédent. L'analyse conjointe des caractéristiques génétiques et écologiques peut permettre, par exemple, de cartographier les zones à risque de forte transmission basée non seulement sur la présence d'espèces fortement susceptibles à transmettre le parasite, mais également sur le comportement de ces espèces qui pourrait amplifier, ou au contraire diminuer, la transmission de l'infection.

Nous avons vu tout au cours de cette première partie comment les communautés animales, par leur structure (chapitre 2), les interactions entre les espèces dans cette communauté (chapitre 3) ou encore les traits d'histoire de vie de ces espèces composant la communauté (présent chapitre), modifient la transmission d'un agent infectieux dans un contexte non spatial. Néanmoins, les espèces formant une communauté sont distribuées dans l'espace selon des règles plus ou moins précises étudiées depuis longtemps en écologie des communautés (Rozenweig, 1995). Cette structuration spatiale des espèces hôtes, en modifiant les taux de contacts entre certaines espèces hôtes, joue un rôle primordial dans la transmission d'une espèce de parasite. Ce sera le sujet de la deuxième partie de ce travail de thèse.

## Deuxième partie

### Transmission d'un agent pathogène dans une communauté d'espèces hôtes distribuée spatialement : le cas des maladies vectorielles



# Chapitre 5

## Modélisation spatiale d'une maladie vectorielle avec un large spectre d'espèces hôtes

### 5.1 L'importance du contexte spatial

La nécessité de prendre en compte le contexte spatial pour la transmission des maladies infectieuses est reconnue depuis longtemps. La première étude soulignant l'importance de l'espace date en effet du XIX<sup>ème</sup> siècle. En 1854, Londres connaissait alors l'une de ses plus meurtrières épidémies de choléra. Bien que l'étiologie de cette maladie était inconnue à l'époque, le choléra est dû à une infection par une bactérie, *Vibrio cholerae*, qui se multiplie et se propage de façon naturelle dans les milieux aquatiques (Codeço, 2001). Le Dr John Snow, médecin à Londres, a eu le premier l'idée de répertorier les différents cas de malades souffrant d'un même symptôme et de les localiser sur une carte de la cité. En étudiant l'évolution du nombre de cas dans l'espace et le temps, il a ainsi pu montrer le rôle primordial que jouait une fontaine dans le quartier de Soho, fontaine qui apparaissait comme l'épicentre de cette épidémie. La raison était que cette fontaine captait de l'eau issue de la Tamise au niveau du déversement des égouts.

La dynamique spatiale des maladies infectieuses a reçu depuis un éclairage nouveau. Outre les travaux reposant sur la théorie métapopulationnelle que nous détaillerons au cours de la prochaine section, l'augmentation spectaculaire des progrès de la télédétection spatiale permet aujourd'hui aux épidémiologistes de connaître de façon quasi-parfaite la structure du terrain dans lequel les agents infectieux se transmettent.

A notre connaissance, aucune étude théorique ne s'est focalisée sur la trans-

mission spatiale de maladies infectieuses avec un large spectre d'hôtes dans un environnement hétérogène. Cette carence peut être expliquée par deux causes. Le premier facteur est bien sûr le manque de données. Même si les bases de données concernant la distribution spatiale d'espèces animales ne sont pas rares (Ceballos & Elrich, 2006, Orlme *et al.*, 2006), ces jeux de données restent souvent à un échelon supra-régional, c'est-à-dire à une échelle qui est bien souvent supérieure à celle où s'opère la transmission d'un parasite. Une deuxième raison peut être aussi la complexité même du système à modéliser. Dans le cas de parasites transmis par de nombreuses espèces hôtes au sein d'un environnement fortement hétérogène, il est loin d'être évident de pouvoir prendre en compte la structure spatiale du terrain.

En conséquence, peu de modèles mathématiques, voir aucun, sont facilement adaptable pour ce type d'étude, rendant la modélisation de ce type de système sans référence bibliographique reconnue. Si les maladies infectieuses avec une ou plusieurs espèces d'hôtes dans un contexte non spatial ont pu être autant étudiées avec l'appui de la modélisation (Anderson & May, 1991, Diekmann & Heesterbeek, 2000, Grenfell & Dobson, 1995), c'est surtout grâce à l'existence d'un type de modèle standard en épidémiologie. La simplicité du modèle *SIR* (Susceptible-Infectieux-Rétablis, voir chapitre 2) a permis à de nombreux biologistes non-mathématiciens de pouvoir comprendre le fonctionnement d'un modèle mathématique. Malgré cette simplicité, ce type de modèle renferme une grande complexité (Anderson & May, 1991, Diekmann & Heesterbeek, 2000, Earn *et al.*, 2000, Hethcote, 2000, Isham & Medley, 2008). Son principe n'est pas récent. La première proposition de ce modèle a été formulée par Kermack et McKendrick en 1927 (Kermack & McKendrick, 1927). Ce modèle a depuis été largement popularisé, notamment par le livre d'Anderson et May (Anderson & May, 1991). Il possède deux qualités importantes. La première est bien évidemment sa simplicité de formulation. En se focalisant sur l'état clinique des hôtes plutôt que sur leur charge parasitaire, ce modèle représente un bon compromis entre la simplicité du modèle et les bénéfices que l'on peut en attendre. La deuxième qualité de ce modèle est son adaptabilité. De nombreuses études ont modifié ce type de modèle en prenant en compte, par exemple, une transmission environnementale (Codeço, 2001), une transmission vectorielle (Anderson & May, 1991) ou encore un état latent (modèle *SEIR*, voir Anderson & May, 1991).

Le manque de référence bibliographique en modélisation mathématique de la transmission vectorielle d'agents pathogènes dans un environnement hétérogène est plus importante encore que pour les parasites à transmission directe, alors que leur proportion chez les pathogènes humains s'élèvent à près de 30% (Taylor *et al.*, 2001). Dans ce contexte, les modèles de type *SIR* nécessiterait un nombre trop important d'équations pour pouvoir analyser de façon pertinente

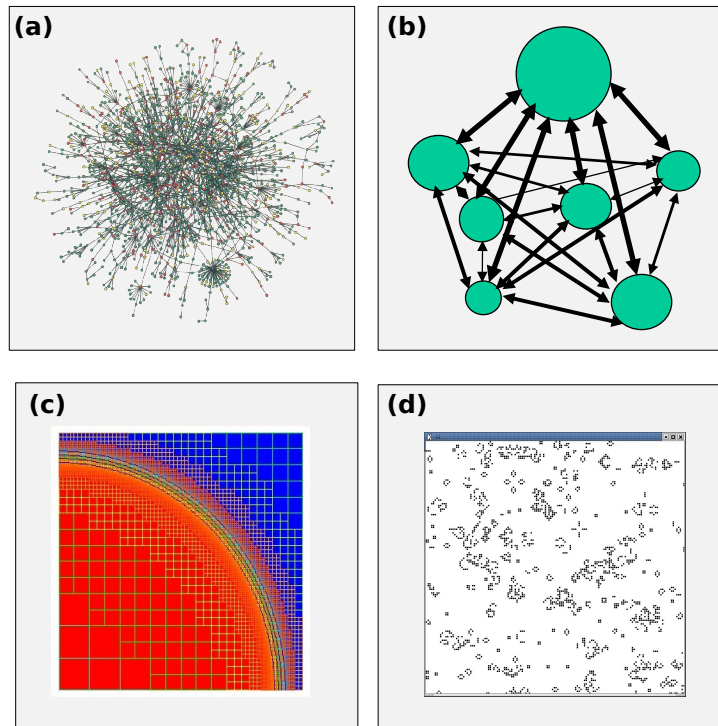
la dynamique de du parasite chez chaque espèce de vecteurs et de réservoirs à l'intérieur de chaque biotope. C'est ce manque de référence en modélisation que nous allons maintenant compléter dans ce chapitre. En proposant une approche simple, basée elle-même sur le modèle *SEIR* pour un parasite à transmission vectorielle avec un large spectre d'espèces hôtes, nous espérons fournir une référence pour l'étude de la dynamique spatio-temporelle de ce type d'agents pathogènes en environnement hétérogène.

## 5.2 Les différents types de modèles spatiaux

Sans prétendre être exhaustif, nous pouvons distinguer quatre catégories principales de modélisation spatiale. Chacune de ces catégories a un champ d'application particulier, ainsi qu'une échelle spatiale qui lui est généralement préférée en épidémiologie. Nous allons passer en revue ces quatre catégories, depuis les modèles épidémiologiques utilisés à l'échelle spatiale la plus globale jusqu'au modèles utilisés à l'échelle spatiale la plus locale, afin d'identifier quelle type de modélisation spatiale est le plus à même de servir de cadre théorique à notre modèle. La représentation schématique de ces quatre types de modélisation est résumée sur la figure 5.1.

### 5.2.1 Modèle reposant sur la théorie des réseaux

Un outil privilégié pour l'étude des processus épidémiologiques à une échelle nationale, voir mondiale, demeure la théorie des réseaux. Cette théorie, redéfinition de la théorie des graphes (Berge, 1958), permet de mettre en évidence des propriétés biologiques et/ou dynamiques de la transmission d'un agent pathogène en fonction des caractéristiques du réseau de transmission de ce parasite. Un réseau est composé de "noeuds", représentant les différentes entités pouvant abriter l'agent parasitaire comme par exemple des villes, et d'"arêtes", reliant les noeuds entre eux et permettant ainsi la diffusion de ce parasite, comme par exemple les lignes aériennes. Ces dernières années, cette théorie a connu un très fort engouement en raison de la mise en évidence des réseaux dits à "invariance d'échelle" (*scale-free* en anglais). La propriété intéressante de ce type de réseau (Barabasi & Albert, 1999, Barabasi & Bonabeau, 2003) réside dans le fait qu'il a été montré à des échelles spatiales très différentes, depuis les réseaux génétiques (Proulx *et al.*, 2005) jusqu'au réseau mondial Internet (Barabasi & Albert, 1999). La mise en évidence de l'existence de tels réseaux à des échelles très différentes suggère l'omniprésence de ce type de réseau dans la nature (Barabasi & Bonabeau,



**Fig. 5.1 :** *Types de modélisation spatiale, classées de l'échelle la plus globale à l'échelle la plus locale suivant leur utilisation en épidémiologie. (a) Modèles reposant sur la théorie des réseaux. Issue de la théorie des graphes, ce type de modélisation permet d'étudier les propriétés des réseaux de transmission dans le but d'en déduire certaines caractéristiques biologiques et/ou dynamiques. (b) Modèles en métapopulation. Basé sur la théorie des métapopulations en écologie, une métapopulation est une population de populations plus ou moins connectées entre elles. Elle fournit un cadre conceptuel permettant une meilleure compréhension de la structure de la dynamique spatio-temporelle des maladies infectieuses, notamment infantiles. (c) Modèles de type réaction-diffusion. Le processus physique de réaction-diffusion peut être défini comme la modélisation des réactions, qui représentent la transformation d'une substance en une autre substance, et de la diffusion de ces réactions dans l'espace. (d) Systèmes multi-agents. Venant de l'intelligence artificielle distribuée, les systèmes multi-agents font intervenir des entités, nommés agents, qui ont un comportement plus au moins cognitif et qui peuvent interagir entre eux ainsi qu'avec l'environnement dans lequel il évolue.*

2003). Cependant, les données permettant de quantifier le réseau de transmission d'un pathogène sont rares, surtout à une échelle spatiale locale (Darrow, 1991, Klovdahl, 1985, mais voir). C'est pour cette raison que l'échelle spa-

tiale la plus étudiée en épidémiologie par la théorie des réseaux a été l'échelle mondiale, et ce grâce aux données concernant le réseau mondial aérien. Ce réseau, pour lequel les noeuds représentent les aéroports et les arêtes les vols entre les villes aéroportuaires, a été étudié intensivement à l'aide de la théorie des réseaux, ce qui a permis de montrer que ce réseau est à invariance d'échelle (Colizza *et al.*, 2006a). L'impact du réseau aérien sur la propagation d'agent infectieux a donc été largement étudié, notamment pour le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) (Colizza *et al.*, 2006a, Meyers *et al.*, 2005) pour lequel il a été démontré que le réseau aérien était responsable de l'imprédictibilité observée sur cette infection. De même, il a été utilisé pour modéliser la possible propagation du virus H5N1 dans les populations humaines (Colizza *et al.*, 2006b), et il a permis de mettre en évidence comment la structure du réseau aérien pouvait être un élément clé dans la propagation de ce virus à l'échelle planétaire. Son étude a permis principalement de mettre en évidence les différents moyens à mettre en oeuvre pour stopper cette pandémie menaçante.

### 5.2.2 Théorie des métapopulations

La théorie des réseaux se révèle fort utile dans le cadre de réseaux "mesurés", autrement dit pour lesquels tous les noeuds ont pu être identifiés et les flux d'individus entre les noeuds quantifiés, comme pour le réseau aérien par exemple. En revanche, d'autres réseaux ne peuvent pas être estimés et quantifiés comme dans le cas du réseau aérien. Par exemple, le flux d'individus d'une ville à une autre par tous les moyens de transport est très difficilement quantifiable, d'autant plus qu'il est fortement variable dans le temps. Ainsi, ces réseaux "non mesurables" vont difficilement pouvoir bénéficier de la théorie des réseaux car il n'est évidemment pas possible d'analyser les propriétés d'un réseau que l'on ne peut pas quantifier. C'est dans ce cadre que la théorie des métapopulations s'avère très utile en épidémiologie.

C'est pour analyser le déplacement des populations animales que la théorie des métapopulations a été construite. Ce terme a été proposé la première fois par Levin en 1969 (Levins, 1969) et a été depuis largement développé, notamment par Hanski (Hanski & Gilpin, 1997). Une métapopulation est définie comme une population de populations, spatialement séparées et plus ou moins connectées entre elles (Hanski, 1998). La théorie des métapopulations a été appliquée récemment dans le domaine des maladies infectieuses, notamment par Grenfell et ses collaborateurs sur la rougeole et la coqueluche, deux maladies infantiles, en Angleterre et au Pays de Galles. Le principal résultat a été l'identification d'une structure spatio-temporelle hiérarchique, notamment pour la rougeole. Cette structure correspond à un modèle conceptuel



bien connu en théorie des métapopulations, le modèle “source-puits” (Grenfell *et al.*, 2001, Grenfell & Bolker, 1998, Rohani *et al.*, 1999). L’idée de ce modèle conceptuel est que les grandes villes, dont la taille de population et leur taux de migration sont importants, agissent comme une source permettant la diffusion du pathogène vers d’autres populations de plus petites tailles et agissent comme des puits. Les sources, grâce à leur taille de population importante, assurent une persistance de l’agent infectieux, permettant ainsi la diffusion de cet agent pathogène dans le reste du réseau métapopulationnel. Il existe peu de différences entre la théorie des réseaux et la théorie métapopulationnelle ; la différence principale réside dans la formulation des hypothèses à tester. La théorie des réseaux tendra à quantifier la transmission de l’agent pathogène tandis que la théorie des métapopulations se concentrera à rechercher la présence de structures spatio-temporelles.

### 5.2.3 Modèle de type réaction-diffusion

La théorie des métapopulations permet une conceptualisation de la dynamique spatio-temporelle. Néanmoins, de part son approche conceptuelle, elle est moins adaptée à prendre en compte les contraintes éventuelles exercées par la structuration et la composition du terrain, plus particulièrement sur des échelles spatiales particulièrement fines. C’est ce qui permet la modélisation de type réaction-diffusion. Ce type de modélisation est basé sur le phénomène de réaction d’une substance, c’est-à-dire la transformation de cette substance en une autre substance, puis de sa diffusion dans l’espace. Dans ce cas précis, la substance en question est l’individu non infecté, la réaction est sa transformation en individu infecté, puis la diffusion concerne le déplacement de cet individu infecté dans l’espace. L’exemple classique de ce type de modèle en épidémiologie reste la prise en compte de la dynamique spatio-temporelle de l’espèce vecteur pour une maladie à transmission vectorielle (*e.g.* Tran, 2004, Tran & Raffy, 2006). Le principal avantage de ce type de modélisation a été de pouvoir prendre en compte la “rugosité” du terrain, qui peut faciliter ou freiner la progression des individus.

### 5.2.4 Système multi-agents

Si la modélisation avec réaction-diffusion permet de s’intéresser à la transmission d’une maladie, notamment à l’intérieur d’un environnement hétérogène (Tran, 2004), la prise en compte de déplacements différents selon les habitats et selon l’espèce hôte, conduit à un système d’équations rapidement insolubles. Il faudrait, en effet, définir une équation différentielle pour chaque type de biotope et pour chaque espèce hôte, aussi bien vecteurs que réservoirs.

La dernière possibilité de modélisation spatiale est issue des systèmes multi-agents. Les systèmes multi-agents reposent sur un type de modélisation connu depuis les débuts de l'ère informatique, les automates cellulaires (Wolfram, 1983). Les automates cellulaires sont des programmes informatiques très légers considérant un espace discret composé de cellules pouvant prendre des états différents selon des règles simples et précises. L'automate cellulaire le plus populaire demeure aujourd'hui encore le "jeu de la vie" de John Conway dans lequel des structures persistantes, c'est-à-dire des schémas se répétant à l'infini, ont été mis en évidence. En épidémiologie, les automates cellulaires ont été utilisés, principalement de façon théorique sur des agents pathogènes à transmission directe (Rhodes & Anderson, 1996, 1998). Les multi-agents consistent en une généralisation des automates cellulaires. La différence entre les systèmes multi-agents et les automates cellulaires réside dans le fait que les cellules discrètes, représentant l'espace, sont déconnectées du contenu des cellules. Dans le cas des automates cellulaires, chaque cellule contient une valeur qui peut dépendre des cellules avoisinantes. Dans le cas des systèmes multi-agents, chaque cellule contient un agent, qui est un objet informatique, qui peut se déplacer dans l'espace discret, interagir avec les autres agents ainsi qu'avec l'environnement dans lequel il se trouve. Néanmoins, dans un contexte épidémiologique, nous préférons parler de modèles individus-centrés plutôt que de modèles multi-agent, le terme multi-agent incluant généralement un comportement cognitif des agents qui n'a jamais été développé en épidémiologie. De récentes études en épidémiologie (Eubank *et al.*, 2004, Ferguson *et al.*, 2005), toujours sur les maladies à transmission directe, ont utilisé ce type de modèles. Ces travaux se sont principalement focalisés sur la prédiction de la propagation spatiale de maladies éradiquées, telles que la variole, ou encore sur des scénarii de diffusion comme pour le virus H5N1. D'autres études utilisant ce type de modélisation se sont intéressées à l'exemple de la rage (Real *et al.*, 2005a, Russell *et al.*, 2004), maladie de la faune sauvage. Ces études ont pu mettre en évidence le rôle des barrières naturelles (rivières, montagnes, etc...) sur la dynamique spatiale de ce virus dans les populations naturelles en confrontant les résultats de leur modèle à des données épidémiologiques. C'est ce genre de modèles explicatif qui aujourd'hui fait défaut dans notre compréhension des maladies vectorielles.

### 5.3 Vers une standardisation des modèles spatiaux de transmission des maladies vectorielles

Dans le cas de maladies vectorielles ayant un large spectre d'hôtes évoluant en environnement hétérogène, les modèles individus-centrés représentent une option de choix car ils permettent de traiter simplement le nombre important de combinaisons à considérer (déplacement de chaque individu de chaque espèce dans chaque habitat). Le principal inconvénient de ce type de modèle est l'impossibilité de l'analyse analytique du modèle, qui n'est de toute façon pas plus simple avec les précédents types de modélisation. Avec l'augmentation des ressources informatiques, la simulation de la transmission de ce type d'infections en environnement hétérogène est devenu aujourd'hui possible. Nous avons choisi de développer un tel modèle individu-centré pour le rendre standard dans les études sur la transmission vectorielle. Le principal avantage de ce modèle, et que l'on retrouve dans les modèles *SIR*, est sa grande adaptabilité. En concevant le modèle de la façon la plus générale et la plus ouverte possible, il devient alors possible, comme nous le verrons, d'adapter aisément ce modèle à d'autres circonstances épidémiologiques.

### 5.4 Philosophie du modèle

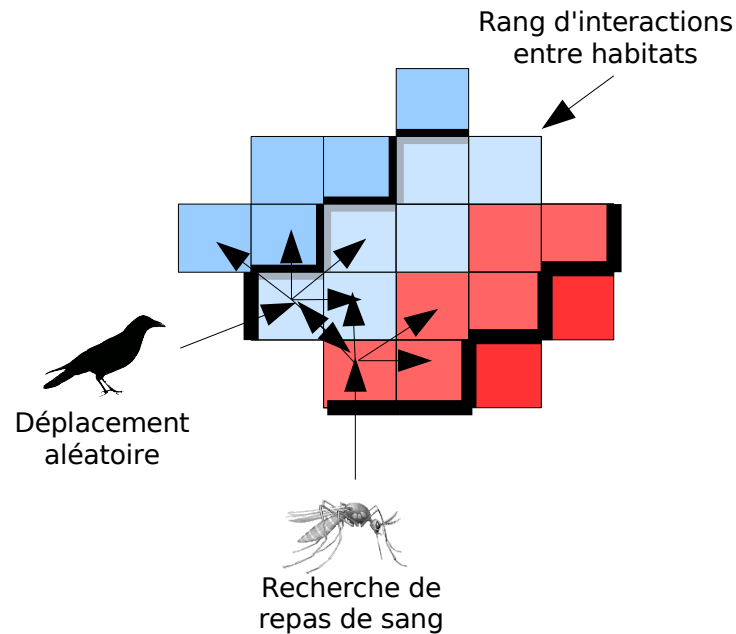
Les précédentes études ayant utilisé les modèles individus-centrés (Eubank *et al.*, 2004, Ferguson *et al.*, 2005) ont profité des ressources informatiques disponibles pour complexifier au maximum leur modèles et tenter de créer des modèles prédictifs aussi précis que possible. L'étude portant sur l'émergence de la grippe de souche H5N1 en Asie (Ferguson *et al.*, 2005) a notamment pris en compte différents éléments sociologiques, démographiques ou encore économiques. Ce type de modèle est par conséquent très spécifique, mais aussi extrêmement sensible à certains paramètres utilisés. Notre but ici est bien différent. Notre souhait est tout d'abord de développer un modèle facilement transposable à différentes maladies vectorielles dans différents environnements hétérogènes. Pour cela, nous devons intégrer la possibilité de changer aisément les propriétés biologiques majeures de l'agent pathogène chez les différentes espèces impliquées lors de la transmission, et ce pour pouvoir l'adapter à d'autres types d'infections. Le deuxième but est que de rendre ce modèle facilement adaptable à différents types d'études, suivant que l'on s'intéresse au comportement spécifique d'une espèce de vecteur, à l'évolution des parasites, etc... Pour cela, la conception du modèle

doit pouvoir permettre le développement aisé de nouvelles adaptations. Enfin, le dernier impératif est de pouvoir comparer ce modèle spatial avec son équivalent non spatial. C'est pourquoi notre modèle est développé dans l'esprit du modèle *SIR* précédemment exposé, avec donc la possibilité d'un temps de latence. Nous exposerons ainsi de façon détaillée le modèle que nous avons développé, espérant qu'il puisse servir de référence pour l'étude des maladies à transmission vectorielle dans un contexte spatial. Nous exposons ensuite comment ce modèle peut être facilement adapté à différents types d'études et/ou d'applications concrètes.

La philosophie de ce modèle épidémiologique se base sur le cadre théorique classique de modélisation mathématique en épidémiologie (Anderson & May, 1991, Kermack & McKendrick, 1927). Nous considérons par conséquent quatre statuts différents pour chaque individu présents dans le modèle. Les individus naissent tout d'abord dans un état dit "Susceptible," correspondant à un état non immunisé. Après un contact avec un individu "Infectieux," c'est-à-dire qui peut transmettre l'agent pathogène, les individus deviennent "Infectés", correspondant à l'état latent de l'infection pendant lequel l'individu ne peut pas infecter de nouveaux individus mais ne peut pas non plus être infecté par un parasite. Ce statut d' "Infecté" perdure durant une période nommée temps de latence qui représente le temps nécessaire pour le parasite de coloniser l'individu hôte. Après ce temps de latence, l'individu devient "Infectieux " et peut à son tour infecter d'autres individus non immunisés. Finalement, après un temps d'infectiosité, correspondant à la période durant laquelle le parasite a colonisé l'individu hôte afin d'assurer sa dispersion vers de nouveaux individus hôtes "Susceptibles", l'individu passe dans le statut "Rétabli" et immunisé contre l'agent infectieux. Il existe une légère subtilité à prendre en compte chez les parasites à transmission vectorielle puisque les individus vecteurs ne deviennent jamais "Rétabli" et restent "Infectieux" jusqu'à leur mort (Epstein *et al.*, 1998). Le fonctionnement conceptuel du modèle est détaillé dans la figure 5.2.

D'un point de vue écologique maintenant, ce modèle est inspiré de l'importante littérature concernant la distribution spatiale des espèces d'organismes libres (Blondel, 1997, MacArthur & Wilson, 1967, Rozenweig, 1995). Nous posons ainsi comme hypothèse que les espèces animales sont inféodées à un ou plusieurs types de biotopes, représentés dans l'espace sous forme d'habitats, dans lesquels les espèces peuvent se déplacer de manière plus ou moins importante. Chaque espèce peut, le cas échéant, sortir de son habitat de façon limitée. Cette capacité des espèces à sortir de leur habitat initial, que nous appellerons leur valeur de tolérance, permet ainsi des contacts entre les espèces présentes dans différents habitats et, d'un point de vue épidémiologique, à une transmission potentielle du parasite entre ces espèces.

Bien sûr, l'objectif de ce modèle est de modéliser la dynamique spatiale des agents parasites transmis par des insectes vecteurs. Néanmoins, ce type de modèle pourrait également permettre d'étudier d'autres interactions écologiques que le parasitisme, telles que les interactions de prédation ou de commensalisme, par exemple. Bien que ce modèle ne permette évidemment pas de modéliser n'importe quel processus biologique, il est important de noter que ce modèle, de par sa conception permettant une grande adaptabilité, autorise d'étudier d'autres systèmes biologiques que ceux pour lesquels il a été initialement développé.



**Fig. 5.2 :** *Fonctionnement conceptuel du modèle pour les agents pathogènes à transmission vectorielle en environnement hétérogène. Les individus réservoirs se déplacent de façon aléatoire à chaque pas de temps en respectant leur capacité de déplacement à l'intérieur de l'habitat. Ils peuvent en parallèle s'en échapper avec un certain niveau de tolérance. Les individus vecteurs ont un comportement similaire, à la différence près qu'avec un certain taux, les individus vecteurs recherchent un repas de sang. Dans ce cas là, une transmission de l'agent parasite entre l'individu vecteur et l'individu réservoir peut avoir lieu si l'une de ces deux composantes est infectée.*

## 5.5 Composants du modèle

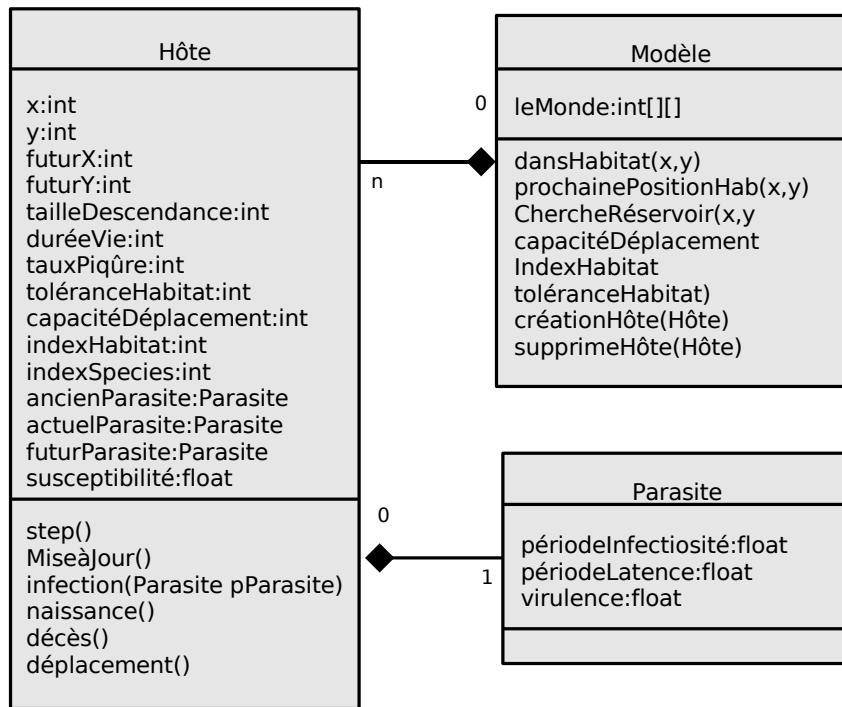
Nous utilisons pour ce modèle, comme cela est souvent le cas dans les modèles de type individu-centré ou multi-agents, une approche orienté objet. Cette approche orienté objet, qui a conduit à une véritable révolution dans le domaine de l’informatique au début des années 1980, consiste en la définition et l’assemblage de briques logicielles que l’on appelle des classes. Chaque classe correspond à un prototype, contenant les différents types d’actions et types d’attributs. Ces classes vont servir à créer des objets qui représenteront les différentes composantes du système. Les relations entre ces classes permettent de lier les différentes composantes d’un système qui peuvent, par exemple, être incluses les unes dans les autres.

Illustrons ces concepts abstraits par le modèle que nous avons développé. Une classe “Hôte” va contenir les différents paramètres biologiques relevant des individus vecteurs et réservoirs. Ces paramètres sont appelés en informatique des attributs. A partir de ces classes sont créés les objets, dont plusieurs peuvent être créés à partir d’une même classe, qui représentent cette fois ci les différents individus hôtes eux-mêmes, pour lesquels les attributs peuvent varier d’un objet (individu) à l’autre. Cette variation dans la valeur des attributs nous permet ainsi de prendre en compte les caractéristiques des différentes espèces hôtes. Chaque classe contient également des opérations, qui sont d’un point de vue informatique des fonctions, qui sont applicables à tous les objets de la classe considérée. Ce sera le cas, par exemple, pour les opérations d’infection, de naissance et de décès.

D’un point de vue technique, le langage de programmation Java a été choisi avec la plateforme de modélisation SWARM (Minar *et al.*, 1996). Une plateforme de modélisation est un ensemble d’algorithmes et de programmes informatiques permettant de simplifier la programmation de modèles individu-centré. Cette plateforme offrant aujourd’hui la liberté de programmation la plus importante, basée de plus sur un langage simple et facilement adaptable, nous a semblé offrir le meilleur choix.

La structure de notre modèle entre les classes, autrement dit les relations statiques ne faisant pas intervenir de processus dynamiques, est détaillée dans la figure 5.3. Cette modélisation UML (pour *Unified Modeling Language*) permet de modéliser les différentes interactions possibles entre les différentes classes. Ainsi, un objet de la classe “Hôte”, qui peut être soit un individu vecteur, soit un individu réservoir, peut contenir au maximum un objet de la classe “Parasite” dans la version la plus simple du modèle. Nous verrons dans la section 5.7 comment faire intervenir plusieurs parasites dans un même hôte. Tous les objets de la classe “Hôte” sont contenus dans un objet de la classe “Modèle”, incorporant la représentation virtuelle de l’espace dans laquelle les

objets de classe “Hôte” et “Parasite” vont interagir. Toutes ces classes, ainsi que les principaux attributs et fonctions, vont maintenant être détaillées.



**Fig. 5.3 :** Modélisation UML statique du modèle spatial pour les parasites à transmission vectorielle. La classe “Modèle”, qui contient la représentation virtuelle de l’espace, contient tous les objets de la classe “Hôte”. Les objets de la classe “Hôte” peuvent contenir quant à eux au maximum un objet de la classe “Parasite” selon que l’hôte en question soit dans un statut ‘Infecté’, ‘Infectieux’ ou ‘Rétabli’. Tous ces attributs et fonctions sont détaillés dans le texte principal.

### 5.5.1 Classe Parasite

La classe “Parasite” contient les principales caractéristiques relative à l’infection, telles que la période d’infection (attribut “périodeInfectiosité), la période de latence (attribut ”périodeLatence”) ou encore la virulence (attribut “virulence”). Il est clair que la définition statique de ces attributs est une simplification grossière du processus d’infection par un agent parasitaire. En effet, dans les systèmes naturels, ces attributs sont clairement un “produit”

entre les caractéristiques génétiques du parasite et celles de l’hôte, comme nous l’avons d’ailleurs discuté lors de la première partie de cette thèse. Cette simplification de l’interaction hôte-parasite conduit à certaines limitations de notre modèle. La première est que nous supposons que toutes les espèces de vecteurs et toutes les espèces de réservoirs ont les mêmes durées de latence et d’infection, ainsi que la même virulence. Cette approximation semble néanmoins correcte au vu du fait que les durées d’infection et de latence affichent souvent le même ordre de grandeur indépendamment de l’espèce hôte (Anderson & May, 1991, Grenfell & Dobson, 1995, Keeling & Rohani, 2008). Néanmoins, cette simplification doit être relaxée si l’on souhaite s’intéresser à plusieurs souches ou espèces de parasites différentes se transmettant entre les espèces. En effet, chaque espèce hôte possède des caractéristiques différentes selon les agents parasitaires qui les infectent. Parce que le but de cette étude est d’exposer un modèle simple d’agent pathogène à transmission vectorielle, cette simplification sera relâchée lors de la section 5.7.

### 5.5.2 Classe Hôte

La classe “Hôte” est clairement le cœur de notre modèle. Nous pouvons distinguer dans cette classe différents groupes d’attributs. Le premier concerne la localisation géographique des individus. Pour cela, la classe “Hôte” contient les attributs “x” et “y” représentant la localisation géographique de l’individu. Pour des raisons de fonctionnement informatique, nous avons ajouté les attributs “futurX” et “futurY”. Ces attributs concernant la localisation géographique vont être modifiés dynamiquement au cours du temps. Le deuxième groupe représente les paramètres écologiques propre à chaque individu (et qui peuvent être les mêmes pour une même espèce donnée), tels que la taille de descendance (attribut “tailleDescendance”), la durée de vie (attribut “duréeVie”) ainsi que le taux de piqûre (attribut “tauxPiqûre”). La distinction des individus vecteurs et réservoirs se fera par la valeur de l’attribut “tauxPiqûre”. Cet attribut prendra la valeur  $-1$  pour les espèces réservoirs, quel qu’elles soient, et la valeur biologique réelle pour les individus vecteurs. Il aurait également été possible de faire deux classes distinguant ces deux types d’hôtes. Néanmoins, la distinction entre deux classes doit, tout du moins d’un point de vue informatique, être justifiée par un nombre important d’attributs existant dans une classe et non dans l’autre, ainsi que par des opérations affichant un déroulement différent entre les deux classes. Dans notre cas, le seul attribut qui devrait être intégré uniquement dans la classe concernant les individus vecteurs est le taux de piqûre et les seules fonctions devant être développées différemment est le passage du statut d’ “Infectieux” au statut de “Rétabli” et la fonction de déplacement des individus. Cette



distinction n'est donc pas opportune ici. Un autre groupe d'attributs correspond aux paramètres relevant de l'espace, tels que la capacité de déplacement des individus (attribut "capacitéDéplacement") où la tolérance des individus à sortir de leur habitat initial (attribut "toléranceHabitat"). Ces deux attributs sont exprimés en pixels. Le dernier attribut, et non des moindres, correspond à la susceptibilité de l'individu (attribut "susceptibilité"), susceptibilité exprimée comme au cours du chapitre 2 par la probabilité d'un individu non immunisé de devenir infecté après un contact avec un individu infectieux. Deux attributs supplémentaires sont nécessaires pour des besoins informatiques, les attributs "IndexSpecies", qui contient le numéro d'identification de l'espèce de l'individu, et "IndexHabitat", qui contient le numéro d'identification de l'habitat dans lequel l'individu est située. Enfin, les attributs "futurParasite", "actuelParasite" et "ancienParasite" vont permettre de déterminer le statut d'infection de l'individu.

### 5.5.3 Classe Modèle

La dernière classe importante est la classe "Modèle". L'importance de cette classe, outre le fait qu'elle organise l'appel des différentes opérations de tous les objets "Hôte", réside dans le fait qu'elle contient la représentation virtuelle de l'espace. Cette espace est simplement un tableau de valeurs entières de la taille voulue, et contenant les valeurs des différents numéros d'identification des habitats. Ainsi, les valeurs de ce tableau vont être liées avec l'attribut "IndexHabitat" des différents objets "Hôte". Ceci permet la caractérisation complète de la distribution spatiale des individus des espèces hôtes grâce à une correspondance entre cet attribut et l'attribut "IndexSpecies". La représentation spatiale du terrain au travers d'un tableau d'entiers nous permet également de prendre en compte n'importe quelles structures de l'espace, des paysages les plus fragmentés à ceux plus uniformes.

## 5.6 Interactions dynamiques entre les objets

Voici donc pour la partie statique du modèle. Bien sûr, dans le temps et l'espace, ces différents objets vont interagir par le biais de leurs opérations, elle même conditionnées par les attributs que nous venons de décrire. Dans un souci de clarté, nous n'exposons ici que les trois principales opérations de la classe "Hôte" dans lesquelles sont contenues les interactions entre cette classe et les autres classes, ainsi que la fonction principale du modèle répétée à chaque pas de temps permettant l'agencement temporel des précédentes opérations décrites.

### 5.6.1 La classe “Hôte” avec la classe “Modèle” : opération de déplacement

Deux types de déplacement ont été prévus dans ce modèle. Le premier est un déplacement aléatoire sans but précis. Ainsi, à chaque pas de temps, chaque individu va se déplacer en respectant sa capacité de déplacement et la tolérance à sortir de son habitat (attributs “capacitéDéplacement” et “toléranceHabitat”). La capacité de déplacement représente la distance que l’individu hôte est capable d’effectuer en un seul pas de temps. En conséquence, chaque individu va avoir à chaque pas de temps

$$((\text{capacitéDéplacement} + 1) \times 2)^2 \quad (5.1)$$

nouvelles positions possibles, correspondant à la zone carrée à l’intérieur de laquelle il peut se déplacer. Parmi ces positions possibles, une seule va être choisie aléatoirement dans une loi uniforme, ce qui revient à considérer que toutes les positions sont équiprobables. Si la position choisie est située dans l’habitat de l’individu, ou dans la valeur de tolérance à sortir de son habitat, cette position va être sélectionnée. L’individu se déplacera donc à son nouvel emplacement au prochain pas de temps. Si cette position choisie n’est pas dans l’habitat de l’individu ou dans son niveau de tolérance à sortir de son habitat, le point géographique le plus près de cette position qui est compris dans son habitat ou dans sa tolérance à sortir de son habitat va être recherché, et il sera choisi. Ce type de déplacement est appliqué à tous les individus réservoirs à chaque pas de temps ainsi qu’aux individus vecteurs, excepté si l’individu vecteur doit se nourrir.

En effet, le deuxième type de déplacement concerne les déplacements pour la recherche de repas de sang des individus vecteurs. A chaque pas de temps, chaque individu vecteur a une probabilité  $1/\text{tauxPiqûre}$  de rechercher un individu réservoir pour se nourrir. Si tel est le cas, l’individu vecteur va rechercher les individus réservoirs disponibles dans sa capacité de déplacement, toujours en considérant son habitat naturel ainsi que sa tolérance à sortir de son habitat initial. Parmi ces individus réservoirs, s’il en existe dans cette aire géographique, un seul va être sélectionné de manière aléatoire. L’individu vecteur va donc se déplacer à la position de cet individu réservoir pour lui transmettre éventuellement son objet “actuelParasite”, ou pour acquérir l’objet “actuelParasite” éventuellement hébergé dans l’individu réservoir. L’algorithme en pseudo-code est détaillé ci dessous :

#### Opération de déplacement

```
SI  $\text{tauxPiqûre} == -1$  ou  $1/\text{tauxPiqûre} < \text{RAND}()$   
  ENTIER AireDéplacement =  $((\text{capacitéDéplacement} + 1) \times 2)^2$ 
```

```

ENTIER IndiceNouvellePosition=CEIL(RAND()×AireDéplacement)
NouveauX=(x-AireDéplacement+ROUND(IndexNewPlace/AireDéplacement))
NouveauY=(y-AireDéplacement+ROUND(IndexNewPlace% AireDéplacement))
SI dansHabitat(NouveauX ,NouveauY) est FAUX
    [NouveauX,NouveauY]=prochainePositionHab(NouveauX ,NouveauY)
FIN Si
FIN SI
SINON
    ListeRéservoir=Modèle.ChercheRéservoir
        (x,y,capacitéDéplacement,IndexHabitat,toléranceHabitat);
    SI ListeRéservoir n'est pas vide
        RéservoirChoisi=CEIL(RAND()×ListeRéservoir.taille())
        NouveauX=ListeRéservoir(RéservoirChoisi).x
        NouveauY=ListeRéservoir(RéservoirChoisi).y
        Infection(ListeRéservoir(RéservoirChoisi).actuelParasite)
        RéservoirChoisi.Infection(actuelParasite)
    FIN SI
FIN SINON
FutureX=NouveauX
FutureY=NouveauY

```

où la fonction `RAND()` choisi aléatoirement une valeur dans une loi uniforme unitaire, `CEIL()` est une fonction permettant d'arrondi une valeur réelle à l'entier inférieur, et le signe `%` correspond à la fonction "modulo" récupérant le reste d'une division n'ayant pas pour résultat un entier. La fonction 'ChercheRéservoir' de la classe "Modèle" consiste en la recherche d'individus réservoirs à partir des positions "x" et "y", avec une capacité de déplacement "capacitéDéplacement" dans l'habitat "IndexHabitat" et en considérant la tolérance à sortir de son habitat "toléranceHabitat".

### 5.6.2 La classe "Hôte" avec la classe "Parasite" : opération d'infection

L'infection consécutive à la piqure d'un individu vecteur avec un individu réservoir peut intervenir à chaque pas de temps. Chaque individu, aussi bien vecteur que réservoir, possède un attribut "susceptibilité" représentant sa susceptibilité à devenir infecté. Ainsi, lorsque cette fonction est appelée, lors d'un repas de sang effectué par un individu vecteur, un nombre aléatoire

va être généré. Si ce nombre est inférieur à l'attribut "susceptibilité", le champ "futurParasite" va prendre comme valeur l'objet "Parasite" fourni en paramètre qui correspond à l'objet "actuelParasite" de l'individu infecté, à condition que cet attribut soit vide. Ainsi, nous ne gérons pas de co-infections dans cette version simple du modèle. De même, à chaque pas de temps, le champ "actuelParasite" a une probabilité  $1/périodeLatence$  de recevoir l'objet "futurParasite". Lorsque le champ "actuelParasite" n'est pas nul, le champ "ancienParasite" présente une probabilité  $1/périodeInfectiosité$  de recevoir la valeur du champ "actuelParasite". Ainsi, ces trois attributs vont permettre de déterminer le statut d'infection de l'individu : (i) si les trois champs sont nuls, le statut est celui de "Susceptible", (ii) si le champ "futurParasite" n'est pas nul, le statut est celui d' "Infecté", (iii), si le champ "actuelParasite" n'est pas nul, le statut est celui d' "Infectieux", et enfin (iv) si le champ "ancienParasite" n'est pas nul, le statut est alors celui de "Rétabli". Le déroulement de cette opération en pseudo-code est détaillé ci-dessous :

#### Opération d'infection

```

Parameters : PARASITE pParasite
SI pParasite!=NULL
    SI actuelParasite==NULL et futurParasite==NULL et ancienParasite==NULL
        SI RAND()<susceptibilité
            futurParasite=pParasite
        FIN SI
    FIN SI
FIN SI

```

### 5.6.3 La classe "Hôte" avec elle-même : opérations de naissance et de décès

Enfin, la dernière opération importante concerne la démographie des individus hôtes. Chaque individu possède une taille de descendance moyenne (attribut "tailleDescendance"), représentant le nombre d'individus créés à chaque événement de reproduction. Pour des soucis de simplicité, nous assumons ici que chaque individu a, en moyenne, un seul événement de reproduction au cours de sa vie. Ainsi, à chaque pas de temps, chaque individu "Hôte" a une probabilité  $1/duréeVie$  de produire "tailleDescendance" nouveaux individus. Cette simplification est souvent rencontré dans les modèles

épidémiologiques classiques, assumant par conséquent une taille de population constante, hypothèse que nous appliquons ici. Ainsi, nous remplissons l'attribut "tailleDescendance" avec la valeur de 1, et chaque individu est donc, en moyenne, remplacé par un nouvel individu au cours de sa vie. Il est néanmoins facile de relâcher cette hypothèse en définissant un taux de naissance différent de celui de décès. Le déroulement de cette opération est détaillé en pseudo-code ci-dessous :

#### Opérations de naissance

```
FLOAT ProbaNaissance=1/duréeVie
IF RAND()<ProbaNaissance
  POUR i DE 1 A tailleDescendance
    Modèle.créationHôte(this)
  FIN POUR
FIN SI
```

#### Opérations de décès

```
FLOAT ProbaDécès=1/duréeVie
SI RAND()<ProbaDécès
  Modèle.supprimeHôte(this)
FIN SI
```

où la fonction "creationHôte" est une opération de la classe "Modèle" permettant la création d'un nouvel objet de classe "Hôte" possédant les mêmes caractéristiques que l'objet "Hôte" passé en paramètre. La fonction "supprimeHôte", qui est également une opération de la classe "Modèle", permet la suppression de l'objet "Hôte" passé en paramètre. L'objet "this" représente l'objet dans lequel la fonction est exécutée.

### 5.6.4 Algorithme principal

Enfin, la classe "Modèle" possède un algorithme principal permettant de lancer les deux fonctions principales de la class "Hôte". Cet algorithme invoque successivement deux opérations de la classe "Hôte". La première est l'opération "Step" qui exécute l'opération "Déplacement", qui permet à son tour le déplacement des individus et/ou l'infection au travers de la piqûre d'un vecteur. La deuxième opération est l'opération "MiseàJour" qui actualise tous les attributs ayant été modifiés dans la fonctions "Step". En effet, il est nécessaire de bien distinguer ces deux temps, ceci afin de ne pas avoir des problèmes de concurrence où les attributs d'un individu auraient déjà été modifiés au moment du contact de cet individu avec un autre individu. Ne

pas gérer la concurrence conduirait à fausser l'échelle de temps utilisé (Keeling, 1995). En conséquence, nous posons comme hypothèse, comme c'est souvent le cas pour les modèles individu-centré (Grimm & Railsback, 2005), que toutes les opérations modifiant les attributs s'effectuent en même temps. L'opération "MiseàJour" permet donc le passage du statut d' "Infecté" à "Infectieux", avec une probabilité  $1/périodeLatence$ , en remplissant l'attribut "actuelParasite" avec l'attribut "futurParasite". De même, cette opération permet aussi le passage du statut "Infectieux" au statut de "Rétabli", avec une probabilité de  $1/périodeInfectiosité$ , en remplissant l'attribut "ancienParasite" avec la valeur de l'attribut "actuelParasite". Le déroulement de ces trois fonctions est ici détaillé en pseudo-code :

### Algorithme principal

```

POUR Temps=1 A Temps=TempsMaximal
  POUR CHAQUE objets de classe Hôte
    ObjetHote.Step()
  FIN POUR CHAQUE
  POUR CHAQUE objets de classe Hôte
    ObjetHote.MiseàJour()
  FIN POUR CHAQUE
FIN POUR

```

### Opération Step

```

Déplacement()

```

### Opération MiseàJour

```

SI actuelParasite==NULL ET futurParasite!=NULL
  SI  $1/périodeLatence < RAND()$ 
    actuelParasite=futurParasite
    futurParasite=NULL
  FIN SI
FIN SI
SI actuelParasite!=NULL ET ancienParasite==NULL
  SI  $1/périodeInfectiosité < RAND()$ 
    ancienParasite=actuelParasite
    actuelParasite=NULL
  FIN SI
FIN SI
x=FutureX
y=FutureY
Naissance()
Décès()

```

| Nom                 | Classe   | Commentaire   |
|---------------------|----------|---|
| périodeInfectiosité | Parasite | Durée de la période d’infectiosité (en jours)   |
| périodeLatence      | Parasite | Durée de la période de latence (en jours)   |
| Virulence           | Parasite | Mortalité supplémentaire de l’hôte induite par le parasite  |
| tailleDescendance   | Hôte     | Nombre de nouveaux individus produits à chaque évènement de reproduction  |
| duréeVie            | Hôte     | Durée de vie des individus “Hôte” (en jours)  |
| tauxPiqûre          | Hôte     | Nombre moyen de jours entre deux piqûres pour un individu vecteur. $-1$ pour les individus réservoirs.  |
| capacitéDéplacement | Hôte     | Capacité de déplacement (en pixels) autorisée à partir de la position initiale. Détermine l’aire de déplacement égale à $((\text{capacitéDéplacement} + 1) \times 2)^2$ |
| toléranceHabitat    | Hôte     | Nombre de pixels autorisés pour le déplacement en dehors de l’habitat naturel.  |

**Tab. 5.1 :** *Tableau des paramètres principaux utilisés dans le modèle spatial de transmission vectorielle d’agents pathogènes. Chacun de ces paramètres est expliqué dans le texte principal.*

### 5.6.5 Chargement des fichiers

Pour finir sur la description du modèle, il est également nécessaire de comprendre comment les données sont incorporées. Le principal intérêt ici est la correspondance entre la distribution spatiale des espèces et les paramètres concernant l’interaction entre les espèces et l’espace. Ainsi, un fichier de correspondance est créé, permettant d’associer chaque espèce avec un habitat, une capacité de déplacement et la tolérance de l’espèce à sortir de son habitat initial. Il est alors possible de prendre en compte comment certains types de biotopes autorisent un déplacement plus ou moins important de la part des hôtes, ainsi qu’une dispersion facilitée ou au contraire ralentie lorsque ces hôtes se dispersent loin de leur habitat initial. Tous les paramètres utilisés dans ce modèle sont résumés dans la table 5.1.

## 5.7 Pour aller plus loin : Adaptation du modèle à de nouveaux systèmes et de nouvelles recherches

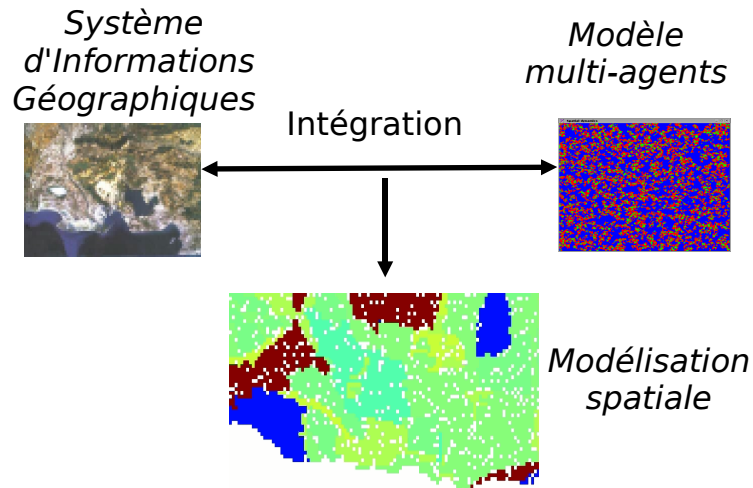
Comme nous le discutons dans l'introduction à ce chapitre, les modèles *SEIR* sont encore aujourd'hui très utilisés. C'est cette adaptabilité des modèles *SEIR* qui assure leur très grande utilisation, et qui permet de résoudre des problèmes biologiques très différents et complexes. C'est pour cette raison que nous avons souhaité mimer son adaptabilité dans la gestion "informatique" des différents agents pathologiques et des différentes questions biologiques posées. Cette adaptabilité du modèle va maintenant être illustrée par trois exemples différents. La première modification intégrée concerne l'intégration de données d'un Système d'Informations Géographiques (SIG) afin de pouvoir échapper au cadre purement théorique et ainsi étudier des situations réelles de terrain. Néanmoins, la haute définition des images satellites disponibles aujourd'hui peut conduire à une insuffisance des ressources informatiques classiques à intégrer cette abondance de données. Pour résoudre ce problème inhérent aux ressources informatiques pouvant être disponibles, nous exposons une extension de ce modèle pour rendre son fonctionnement "parallèle", c'est-à-dire un fonctionnement découpé en plusieurs tâches moins gourmandes en ressources, et pouvant être exécutées sur des ordinateurs différents ; ceci afin de pouvoir compter sur des ressources informatiques quasiment infinies. Enfin, la dernière extension concerne l'intégration de la dynamique évolutive du parasite et/ou des espèces hôtes présentes afin de pouvoir analyser la dynamique spatio-temporelle (co-)évolutive dans un environnement réaliste. Il est également important de noter que ces trois extensions ne sont en aucun cas exclusives et peuvent parfaitement être toutes intégrées dans la même version du modèle. Cette forte adaptabilité de notre modèle souligne sa généricité pour l'étude des maladies à transmission vectorielle en espace hétérogène.

### 5.7.1 Intégration des données d'un Système d'Informations Géographiques

Cette adaptation est plus illustrative que vraiment informatique. En effet, par la construction du modèle, cette intégration ne nécessite pas de modification du modèle. Les SIG possèdent, pour la plupart, la possibilité d'exporter les cartes en format *raster*, autrement dit de fournir pour chaque pixel une valeur discrète représentant l'identification d'un habitat. Il est donc uniquement nécessaire de fournir cette image point-à-point comme tableau représentant



l'espace afin que l'hétérogénéité des habitats soit prise en compte (Figure 5.4).



**Fig. 5.4 :** Schématisation de l'intégration d'informations provenant d'un Système d'Intégration Géographique dans le modèle multi-agents.

### 5.7.2 Simulations intensives : parallélisation du modèle

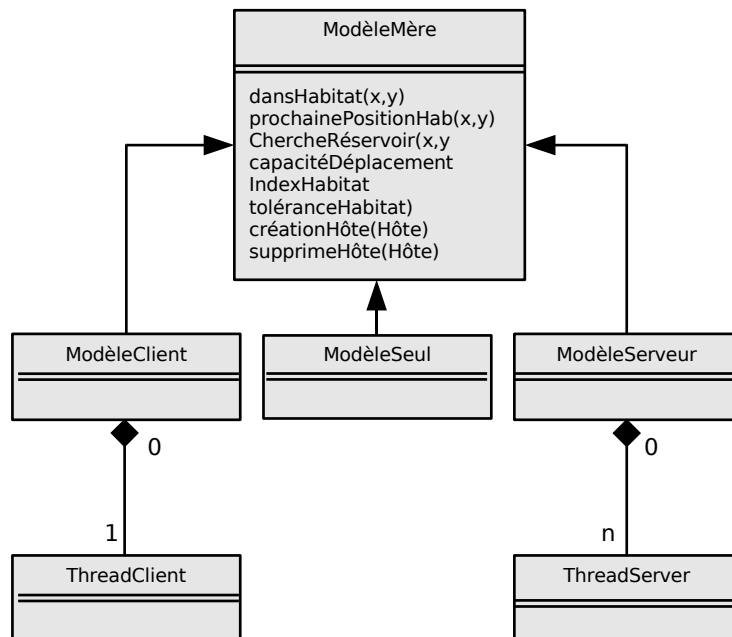
Lorsque le nombre d'individus est trop important ou que l'espace représenté est trop détaillé pour permettre l'exécution des simulations informatiques avec des ressources informatiques classiques, la parallélisation du modèle semble indispensable. L'idée principale de cette parallélisation est de se servir de plusieurs ordinateurs en même temps, chacun ayant pour charge un certain nombre d'individus. Il est néanmoins important de noter que cette parallélisation est un premier exemple d'utilisation de ressources informatiques distribuées. Par exemple, nous n'avons pas pris en compte de fonction de "reprise" permettant une reprise de la simulation au cas où un ordinateur subirait une perturbation au cours de la simulation. Nous considérons donc que l'environnement informatique de départ est le même tout au long de la simulation.

Cette parallélisation simple est basée sur une architecture client/serveur en *multi-thread*, classique pour ce genre de programme. L'architecture client/serveur stipule qu'il existe un programme, le serveur, qui distribue les tâches que les autres programmes, les clients, doivent exécuter. Un programme "multi-threadé" est un programme qui lance plusieurs "processus" en même temps,

les processus étant des morceaux de programme s'exécutant en parallèle du programme principal. Comme nous l'avons précédemment décrit, toutes les fonctions donnant accès au tableau d'entiers représentant l'espace sont intégrées dans la classe "Modèle". Pour implémenter la parallélisation, nous intégrons ainsi trois nouvelles classes. La première concerne l'utilisation de ce modèle en version *standalone*, autrement dit sur un ordinateur unique. Les deuxième et troisième classes concernent respectivement les programmes clients et le programme serveur. Toutes ces classes héritent de la classe précédemment appelée "Modèle". En programmation orienté-objet, l'héritage permet à une classe de ré-utiliser et d'adapter les opérations et les attributs d'une autre classe. Par exemple, un héritage aurait pu être développé dans notre modèle en créant deux classes 'Réservoir' et 'Vecteur', héritant toutes deux de la classe "Hôte". Les fonctions "Déplacement" et "MiseàJour" auraient alors été définies différemment dans les sous-classes. La figure 5.5 résume l'architecture du modèle parallélisé.

Chaque client contient un certain nombre d'individus hôtes à exécuter, et contenus dans la classe "ModèleClient". Ces clients contiennent également un *thread* pour pouvoir répondre aux sollicitations du serveur. En effet, lorsqu'un client a besoin d'une information sur un individu géré par un autre client, il en fait la requête au programme serveur qui demande à son tour cette information au client concerné avant de renvoyer l'information obtenue au premier client. Cette classe comprend également les trois principaux messages de synchronisation : (i) "GO STEP", indiquant que tous les clients doivent lancer la fonction "Step" sur chaque individus dont l'exécution est assurée par le client ; (ii) "END STEP", message envoyé par le client pour informer le serveur que tous les individus hébergés par le client ont terminé leur fonction "Step" ; (iii) le message "GO MiseàJour", envoyé par le serveur à tous les clients, indique que tous les clients ont maintenant fini l'exécution de la fonction "Step" et qu'ils peuvent tous lancer la fonction "MiseàJour" ; et enfin (iv) le message "END MiseàJour", envoyé par le client, indique que le client a fini l'exécution de la fonction "MiseàJour" pour tous les individus hôtes dont l'exécution est assurée par le client.

Concernant la classe "ModèleServeur", lorsque les habitats sont créés, chaque nouvel individu va être créé sur le client le moins "chargé", c'est-à-dire le client avec le moins d'individus à charge. Lorsque tous les individus ont été créés, un *thread* va être créé pour pouvoir recevoir les requêtes du client (demande des caractéristiques d'un hôte contenu à tel emplacement géographique, nombre d'individus à un autre emplacement géographique, etc...). Le serveur utilise ensuite le processus de synchronisation exposé précédemment. Les autres messages qui peuvent être échangés entre les clients et le serveur concernent l'interrogation du serveur sur le contenu de l'espace, et ils sont



**Fig. 5.5 :** Version parallélisée du modèle spatial pour les agents pathogènes à transmission vectorielle. Chaque fonction interrogeant ou modifiant le tableau d’entiers représentant l’espace est implémentée dans la classe “ModèleMère”. Chacune des fonctions de cette classe est une fonction “virtuelle”, c’est-à-dire qu’elles doivent être définies dans les classes qui héritent de la classe “ModèleMère”. La classe “ModèleSeul” correspond au fonctionnement sur un seul ordinateur (programme non-parallèle) et interrogent ainsi directement le tableau d’entiers. Les classes “ModèleClient” et “ModèleServeur” sont implémentées dans le cas d’une exécution en mode parallèle. Du côté serveur, un thread va être créé pour chaque client qui se connecte. Le programme serveur contiendra le tableau d’entiers représentant l’espace. Du côté client, un seul thread va être créé (chez chaque client) pour pouvoir répondre aux sollicitations du programme serveur. Ce sont les programmes clients qui vont exécuter l’algorithme principal, mais sur un nombre limité d’individus hôtes. A chaque fois que le programme client aura besoin d’effectuer une action sur l’espace, une requête va être envoyée au programme serveur qui lui retournera l’information demandée.

exposés dans le supplément de l’annexe D.

Cette implémentation souligne les formidables capacités de la programmation orienté-objet. Ce type de programmation nous a permis d’implémenter un fonctionnement parallèle sans qu’il soit nécessaire de modifier d’autres classes que la classe “Modèle”, ce qui évite d’introduire des fonctionnements différents, dans la classe “Hôte” notamment.

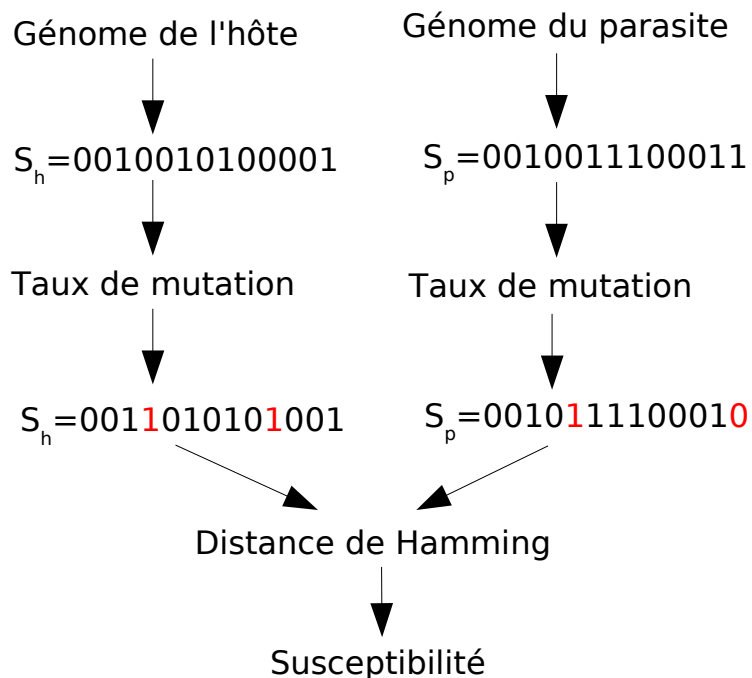
### 5.7.3 Intégration de la dynamique évolutive

La dernière intégration est celle de la dynamique (co-)évolutive dans un environnement hétérogène, type d'étude qui a, de façon assez surprenante, été peu réalisé jusqu'à aujourd'hui. Il est aisé avec notre modèle de prendre en compte cette complexité supplémentaire. Nous devons donc supprimer les hypothèses stipulant que toutes les caractéristiques relevant de l'infection sont prises en compte soit dans la classe "Parasite", soit dans la classe "Hôte". Il est donc nécessaire de considérer l'interaction hôte-parasite comme un produit des caractéristiques de chacun. Un cadre théorique intéressant a déjà été proposé sur la grippe par Girvan et ses collaborateurs pour étudier l'évolution du parasite (Girvan *et al.*, 2002). Leur idée est relativement simple. Considérons que nous pouvons représenter le génome du parasite comme une chaîne binaire (0 ou 1) de longueur  $n$ . Considérons la même abstraction pour le génome de l'hôte, avec néanmoins une longueur de chaîne plus importante pour prendre en compte la plus grande complexité du génome de l'hôte par rapport à celle du parasite. Nous pouvons alors poser comme hypothèse que la susceptibilité d'un hôte par rapport à un parasite, ainsi qu'éventuellement les autres caractéristiques de l'infection comme le temps d'infectiosité, de latence ou encore la virulence, va dépendre de l'adéquation entre ces deux génomes, adéquation que l'on peut quantifier par la distance de Hamming (Hamming, 1950). Nous pouvons dès lors appliquer un taux de mutation sur le génome du parasite pour caractériser la dynamique évolutive du parasite. Si nous appliquons également un taux de mutation sur le génome de l'hôte, il devient alors possible d'étudier la dynamique co-évolutive entre les différentes espèces d'hôtes et de parasites. Cette dernière extension montre la grande adaptabilité de notre modèle face à des questions biologiques pour lesquelles il n'était pas développé initialement.

## 5.8 Discussion et perspectives

Nous avons donc vu au cours de ce chapitre que le modèle individu-centré que nous avons développé pouvait être assimilé aux modèles classiques *SEIR* stochastique. Cette similitude avec les modèles épidémiologiques classiques nous permet ainsi de mettre en évidence l'impact de l'espace, et seulement de cet impact, sur la transmission des agents pathogènes à transmission vectorielle.

La simplicité de ce modèle donne également lieu à une grande flexibilité du modèle, permettant le développement d'applications ultérieures. Nous avons illustré cette flexibilité en proposant trois premières intégrations, telles que



**Fig. 5.6 :** Schématisation de la prise en compte de la dynamique (co-) évolutive entre le parasite et l'hôte. L'hôte et le pathogène ont chacun un génome représenté par une chaîne de valeurs binaires de longueur différente. A chaque création d'individus hôtes ou de transmission du parasite, un taux de mutation est appliqué sur le génome considéré. La susceptibilité, ainsi que d'autres caractéristiques de l'infection, sont alors calculées en fonction de la distance de Hamming entre ces deux chaînes binaires.

l'intégration de données provenant de SIG, un mode d'exécution parallèle permettant de repousser pratiquement jusqu'à l'infini les possibilités de simulation de ce modèle, ou encore l'intégration de la dynamique (co-)évolutive. Aussi, nous espérons que ce modèle représentera une opportunité intéressante pour étudier les pathogènes à transmission vectorielle en environnement hétérogène. Nous espérons également avoir montré que ce que l'on dénomme aujourd'hui, souvent par erreur, la *Computational Biology* ne doit pas être assimilée uniquement à l'étude des propriétés intra-hôtes, bien que les algorithmes de reconstruction phylogénétique (Gascuel, 2005) ou la représentation d'arbres phylogénétiques (Chevenet *et al.*, 2006) restent nécessaires (Lebarbenchon *et al.*, 2006, *e.g.*). Le prochain chapitre va, sans toutefois modifier ce modèle, analyser comment il peut être utilisé dans l'étude de caractéristiques

générales de la dynamique spatio-temporelle de ce type d'agent parasite.



## Chapitre 6

# Influence du contexte spatial sur la dynamique spatio-temporelle des parasites à transmission vectorielle

### 6.1 Quelle est l'influence de la dimension spatiale pour la transmission d'un parasite ?

Nous allons maintenant nous intéresser, et ce à l'aide du modèle détaillé lors du précédent chapitre, à l'influence de la dimension spatiale dans les infections à transmission vectorielle. Nous avons vu que le modèle développé précédemment correspond (si l'on considère que ce modèle spatial prend en compte un espace homogène et que chaque individu peut se rendre n'importe où à chaque pas de temps) à un modèle de type *SEIR* stochastique. Cette similitude avec le modèle classiquement utilisé en épidémiologie nous autorise à analyser l'influence du contexte spatial dans la transmission d'agents pathogènes à transmission vectorielle, c'est-à-dire en relâchant les hypothèses concernant l'environnement homogène et la capacité de déplacement des hôtes. Pour des raisons de simplification, nous nous concentrerons dans un premier temps sur un système épidémiologique simple composé d'une seule espèce de vecteur et d'une seule espèce de réservoir. Nous complexifierons par la suite notre analyse en ajoutant une nouvelle espèce de réservoir. Enfin, nous étudierons l'influence de la distribution spatiale des espèces hôtes en nous appuyant sur le cadre d'écologie des communautés issu de notre étude (voir chapitre 2) sur le rôle de la structure de communauté d'espèces hôtes dans la transmission d'un agent pathogène. Il est important de souligner que



nous nous intéressons dans le présent chapitre à une échelle locale, autrement dit à l'échelle où s'opère les contacts entre les individus, et ce pour des infection concernant principalement la faune sauvage. Nous discuterons au terme de ce chapitre aux généralisations possibles de nos conclusions.

### **6.1.1 Influence de la capacité de déplacement des individus**

Afin de quantifier l'influence des caractéristiques relevant uniquement du contexte spatial, nous avons dans un premier temps analysé comment la valeur de la capacité de déplacement des individus de vecteur et de réservoir peut modifier la dynamique épidémique observée dans un environnement homogène composée uniquement d'un seul habitat. Comme pour les chapitres précédents, nous portons notre attention sur la prévalence maximale observée pour l'agent pathogène chez les individus vecteurs, que nous considérons comme représentative de l'intensité de la transmission de l'agent pathogène. Nous nous concentrons en effet sur la prévalence maximale chez les individus vecteurs, car ce sont les vecteurs infectés qui représentent le risque majeur de contamination pour la santé publique humaine.

La figure 6.1 souligne le rôle extrêmement faible joué par la capacité de déplacement des individus réservoirs sur l'intensité de la transmission du parasite. Dans notre système épidémiologique simple, les individus réservoirs se déplacent de façon aléatoire sans engendrer une agrégation de ces individus dans une zone déterminée de l'espace. Ainsi, la distribution spatiale uniforme des individus réservoirs ne diminue pas leur nombre pouvant être dans le champ de déplacement des individus vecteurs. En conséquence, la capacité de déplacement des individus réservoirs ne modifie pas l'intensité de transmission de l'agent infectieux transmis par des vecteurs.

Au contraire, la capacité de déplacement de l'espèce de vecteur joue un rôle primordial dans la transmission de l'agent pathogène. En effet, la capacité de déplacement des individus de l'espèce de vecteur conditionne le nombre d'individus réservoirs présents dans l'aire de déplacement de ces individus vecteur. Le nombre de réservoirs disponibles augmentant, la probabilité de rencontrer un réservoir infecté par un vecteur, ainsi que celle d'infecter un réservoir toujours par un vecteur, tendra à croître. Ceci va ainsi résulter dans une augmentation générale de l'intensité de la transmission du parasite.

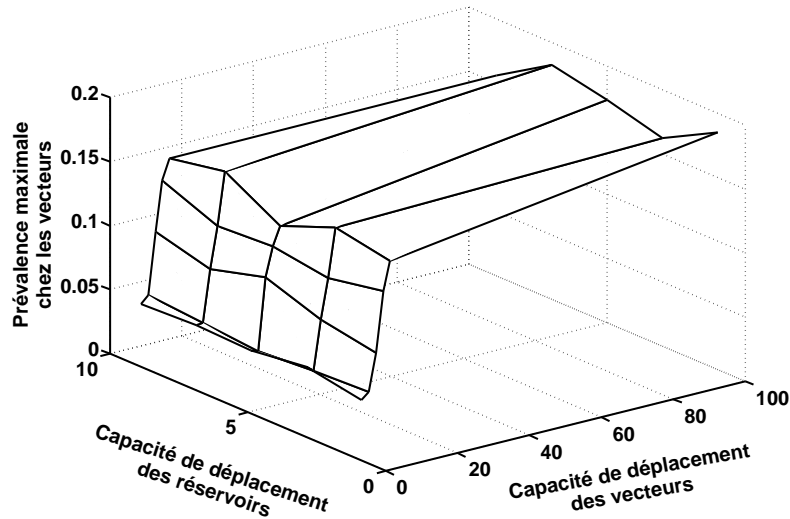
Il est important de souligner ici la différence fondamentale entre les individus vecteurs et réservoirs dans la transmission d'un parasite à transmission vectorielle. Cette transmission est particulièrement dépendante du nombre d'individus vecteurs par individu réservoir, comme nous l'avons précisé lors

du chapitre 2. Si l'augmentation du nombre d'individus vecteurs par réservoir augmente la transmission du parasite, ce qui est dû à une augmentation du déplacement des individus vecteurs, il n'en est rien concernant les individus réservoirs. En effet, l'augmentation du nombre d'individus réservoirs par individu vecteur, correspondant ici à une augmentation de la capacité de déplacement des individus réservoirs, ne modifie pas de manière significative la transmission de l'agent parasitaire.

Ce résultat tend à suggérer que la dynamique spatio-temporelle des espèces de vecteurs est un élément primordial de la transmission des parasites à transmission vectorielle. La dynamique spatio-temporelle des espèces de réservoirs, souvent explorée de façon approfondie notamment lorsque le réservoir est humain à l'aide d'études sociales (Service, 1989), nous renseigne finalement assez peu sur l'intensité de la transmission du pathogène, tout du moins à l'échelle spatiale où les contacts entre individus s'opèrent et pour les maladies de la faune sauvage.

Un deuxième résultat intéressant est le seuil atteint dans l'augmentation de l'intensité de la transmission du parasite observé sur la figure 6.1. L'intensité de la transmission augmente rapidement de 1 pixels jusqu'à 10 pixels pour commencer à stagner, puis s'accroît mais très légèrement jusqu'à la valeur de 100, correspondant au déplacement global dans l'espace. Cette valeur de seuil à 10 pixels est particulièrement intéressante car, bien qu'elle ne soit pas suffisante pour atteindre la majorité des individus réservoirs, elle semble suffire, grâce à l'emplacement uniforme des individus vecteurs pour assurer une transmission maximale du parasite. Il n'est donc pas nécessaire que la capacité de déplacement des individus vecteurs soit maximale sur une aire géographique donnée pour atteindre une transmission quasiment maximale du pathogène sur cette même aire (Figure 6.2). Ce type de seuil avait déjà été mis en évidence dans le cadre d'infection à transmission directe (Read & Keeling, 2003), mais à notre connaissance il s'agit de la première démonstration de ce phénomène concernant les infections vectorielles.

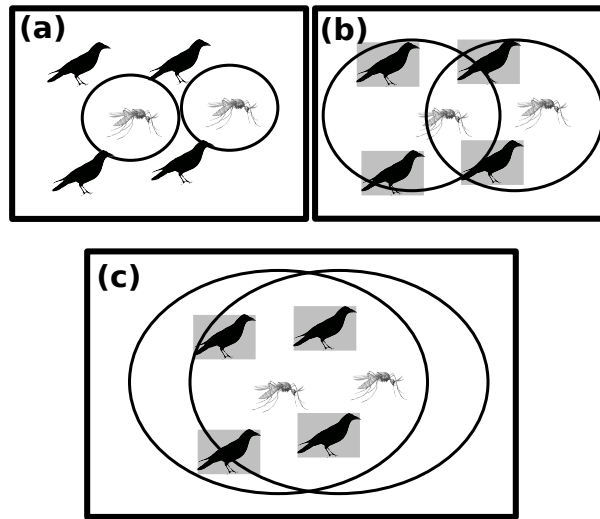
Il est important de souligner ici que la valeur de ce seuil dépend des paramètres de susceptibilité des espèces de vecteurs et de réservoirs en présence, ainsi que de la taille de l'espace considérée. En effet, si les espèces hôtes possèdent une faible susceptibilité, le nombre de piqûres nécessaires pour rendre un individu réservoir infectieux sera plus important, et il sera aussi nécessaire que les individus réservoirs se trouvent dans l'aire de déplacement de plusieurs individus vecteurs. Pour des valeurs de susceptibilité plus faibles de chacune des espèces, ce seuil n'apparaît pas car il se situe au-delà de la superficie de l'environnement considéré. De plus, de part le fait que les individus hôtes sont disposés uniformément dans l'espace, l'augmentation de la taille de l'espace nécessitera une plus grande capacité de déplacement des indivi-



**Fig. 6.1 :** *Intensité de la transmission de l'agent pathogène dans un environnement homogène en fonction des paramètres relevant uniquement du contexte spatial. La capacité de déplacement de l'espèce de réservoir ne modifie pas l'intensité de la transmission de l'agent pathogène. En revanche, la capacité de déplacement de l'espèce de vecteur joue un rôle primordial pour la transmission du parasite, suggérant que la compréhension de la dynamique spatio-temporelle des espèces de vecteurs est cruciale pour les infections vectorielles. Un seuil peut également être observé concernant cette capacité de déplacement. Bien que ce seuil, correspondant à une valeur de 10 pixels, ne soit pas suffisant pour couvrir l'ensemble de l'espace, cette valeur semble suffisante (grâce aux fortes susceptibilités de l'espèce de vecteur et de l'espèce de réservoir ainsi que de l'emplacement géographique uniforme des individus vecteurs) pour assurer une transmission maximale du parasite. Les paramètres utilisés ont été choisis afin d'afficher ce phénomène de seuil : taille de l'espace  $100 \times 100$  pixels ; abondance des vecteurs : 1000 individus ; abondance des réservoirs : 100 individus ; compétence pour l'espèce vecteur et réservoir : 80% et 90% respectivement ; 1 seul habitat contenant tous les individus. 10 simulations ont été générées et la moyenne a été conservée.*

dus vecteurs pour qu'ils puissent rencontrer un nombre d'individus réservoirs similaire dans leur aires de déplacement que lors d'un espace de plus faible taille. L'existence et la valeur de ce seuil sont donc directement dépendantes des espèces hôtes, à la fois vecteurs et réservoirs, en présence ainsi que de la taille de l'espace considéré.

Ce résultat est particulièrement intéressant si on le transpose dans un contexte



**Fig. 6.2 :** Schématisation du seuil dans la capacité de déplacement des individus vecteurs pour atteindre une intensité maximale de la transmission du parasite. Les individus réservoirs surlignés indiquent ceux ayant pu être piqués par un individu vecteur infecté, et les cercles ronds définissent la capacité de déplacement de ces individus vecteurs. (a) Lorsque les individus vecteurs se déplacent peu, un nombre plus faible d'individus réservoirs sont rencontrés par ces vecteurs et ne pourront donc pas être infectés. (b) Lorsque les individus vecteurs ont une capacité de déplacement plus grande, un plus grand nombre d'individus réservoirs vont se retrouver dans l'aire de déplacement des individus vecteurs, et une transmission plus importante du parasite sera alors possible. (c) Lorsque cette capacité de déplacement dépasse un certain seuil, dépendant à la fois de la susceptibilité de chacune des espèces hôtes et de la taille de l'espace, l'intensité de la transmission du pathogène n'augmentera que dans de faibles proportions, un phénomène du au défaut de réservoirs susceptibles disponibles.

réel. En effet, cela suggère que la transmission des agents pathogènes à transmission vectorielle dépend étroitement de la capacité de déplacement de vecteurs si cette valeur est située en dessous d'un certain seuil. En conséquence, une capacité de déplacement des individus vecteurs située au delà de ce seuil ne modifiera pas significativement la transmission de l'agent pathogène.

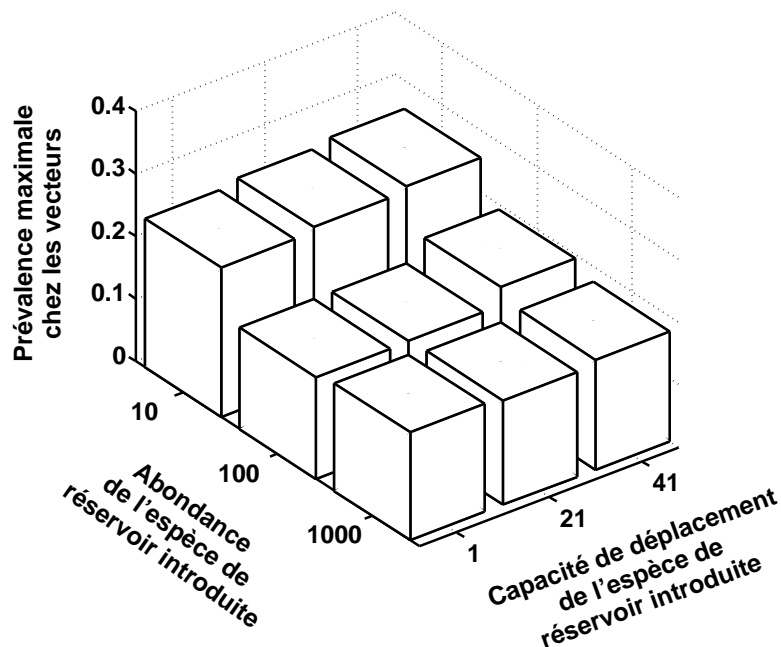
### 6.1.2 Importance de l'ajout d'espèces réservoirs

Nous avons donc analysé comment le contexte spatial influence la transmission du parasite dans un environnement homogène hébergeant une seule espèce de vecteur et une seule espèce de réservoir. Nous nous concentrerons à identifier les conséquences de l'ajout d'une nouvelle espèce de réservoir dans un tel système, plus particulièrement en tenant compte de sa taille de population et de sa capacité de déplacement, sur l'intensité de la transmission de cet agent infectieux. Plus spécifiquement, nous analyserons comment la prise en compte de l'espace peut modifier les conditions de l'application de l'effet de dilution (Dobson, 2004, LoGiudice *et al.*, 2003, Ostfeld & Keesing, 2000a), décrit lors du deuxième chapitre de cette thèse. Aussi, nous nous intéresserons à vérifier les effets de la diminution de la prévalence du pathogène chez l'espèce vecteur lorsqu'une espèce de réservoir faiblement susceptible (1% dans notre cas) est introduite dans un environnement spatial homogène.

La figure 6.3 montre que l'abondance d'une espèce de réservoir faiblement susceptible peut contribuer de façon très importante à la diminution de la transmission du parasite, comme cela pouvait être attendu à partir des précédentes études (Allan *et al.*, 2003) ainsi que du deuxième chapitre. L'abondance de cette espèce faiblement susceptible augmente de façon significative l'abondance d'individus réservoirs faiblement susceptible dans l'aire de déplacement des vecteurs, appliquant ainsi de façon concrète l'effet de dilution. En revanche, la capacité de déplacement de cette espèce de réservoir faiblement susceptible ne modifie pas l'intensité de la transmission de l'infection pour les mêmes raisons que celles évoquées dans le précédent paragraphe.

## 6.2 Pourquoi la distribution spatiale des espèces hôtes peut influencer la transmission des parasites à transmission vectorielle ?

Nous avons analysé comment le comportement dans l'espace des espèces de vecteurs et de réservoirs influence l'intensité de la transmission d'un parasite, ceci dans un environnement homogène. Néanmoins, comme nous l'argumentions dans le précédent chapitre, l'espace dans lequel les parasites circulent n'est pas homogène, et ceci dans proportions d'autant plus importante pour les maladies de la faune sauvage car les nombreuses espèces d'hôtes sont



**Fig. 6.3 :** *Impact de l'ajout d'une espèce de réservoir faiblement susceptible sur l'intensité de la transmission d'un agent pathogène à transmission vectorielle. L'abondance de cette espèce faiblement susceptible fait diminuer de façon importante l'intensité de la transmission du parasite car cette augmentation accroît le nombre d'individus réservoirs faiblement susceptibles dans l'aire de déplacement des individus vecteurs, ce qui n'est pas le cas si cette espèce de réservoirs voit sa capacité de déplacement augmentée. Les paramètres utilisés sont les mêmes que précédemment, et la susceptibilité de l'espèce introduite est de 1%.*

distribués selon des règles écologiques précises.

En effet, depuis de nombreuses années, notamment sous l'essor de la biogéographie initié par MacArthur (MacArthur, 1972) et brillamment poursuivi entre autres par Blondel (Blondel, 1997), il est connu que les espèces animales sont inféodés à un ou plusieurs type d'habitats propices à leur développement et leur reproduction (Rozenweig, 1995). Si l'on se place du point de vue d'un parasite, cette distribution spatiale hétérogène est à même d'avoir de nombreuses conséquences aussi bien évolutives qu'épidémiologiques notamment par les effets qu'elle peut avoir sur la concentration des contacts entre

les espèces hôtes dans des zones géographiques limitées. Nous nous focalisons donc maintenant sur l'influence de l'hétérogénéité spatiale des habitats, et donc la distribution spatiale des espèces hôtes qui en découle, sur l'épidémiologie des parasites à transmission vectorielle.

### **6.3 Comment la distribution spatiale des espèces influence la transmission ?**

Nous avons vu lors des deux précédentes sections de ce chapitre les mécanismes clés de la transmission spatiale d'un agent pathogène dans un environnement homogène. Intéressons nous maintenant sur la manière dont l'hétérogénéité de l'espace, et la distribution spatiale des espèces, modifient la transmission de cet agent pathogène transmis par une ou plusieurs espèces de vecteur. Pour cela, il est nécessaire de caractériser de façon réaliste l'espace dans lequel les espèces hôtes peuvent se déplacer. Nous avons choisi d'utiliser le support théorique de l'écologie des paysages, discipline cherchant à comprendre l'organisation des différents types de biotopes dans un espace donné (Turner, 2005). Le modèle le plus simple, dit modèle "neutre" car ne faisant pas intervenir de construction mécaniste des paysages, est le modèle du paysage fractal.

Une fractale est une courbe, ou une surface, créée en utilisant des règles simples qui peuvent être aussi bien déterministes que stochastiques (Mandelbrot, 1982). Ces courbes ou surfaces possèdent deux caractéristiques. La première est que ces courbes ou surfaces possèdent une dimension qui n'est pas un nombre entier, mais un nombre réel. La deuxième caractéristique est leur invariance d'échelles. Autrement dit, ces courbes, ou surfaces, peuvent être observées à n'importe quelle échelle, de la plus globale à la plus microscopique, et présenter exactement la même forme.

Un paysage fractal va pouvoir prendre une valeur comprise entre deux entiers, et plus précisément dans le cadre d'une surface comme un paysage une valeur entre 2 et 3. En effet, un paysage fractal va consister en une surface où chaque point correspond à une valeur quantifiant le type de milieu. Cette valeur de milieu correspond donc à une troisième dimension. La projection de cette troisième dimension sur un plan à deux dimensions va résulter dans un espace dont la dimension est comprise entre 2 et 3. La dimension fractale de ce paysage va permettre de résumer en un seul paramètre le type de paysage. En effet, un paysage avec une dimension fractal tendant vers 2 affichera une structure plus "éparse" contenant de nombreuses variations dans la valeur du type de paysage pour chaque pixel. A l'inverse, un paysage avec une di-

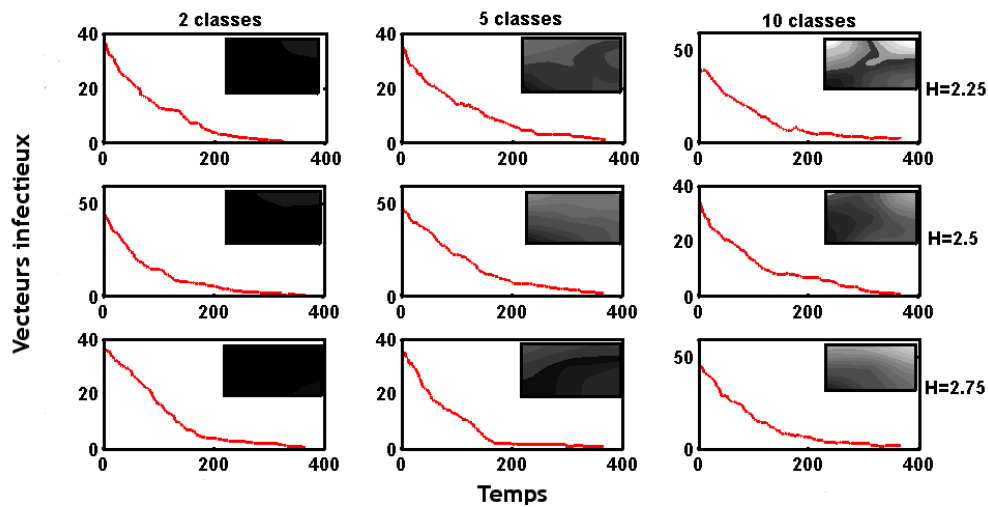
mension fractale tendant vers 3 présentera une structure affichant moins de variations entre les pixels. Pour créer ce paysage, nous avons utilisé un algorithme largement utilisé en écologie du paysage appelé *Middle Displacement Point* (*i.e.* MDP, Saupe, 1988), qu'il n'est pas nécessaire de détailler ici. Cet algorithme produit une gamme de valeurs continues distribuées au travers de chacun des pixels qu'il faut maintenant catégoriser pour pouvoir inféoder les différentes espèces hôtes aux différents types d'habitats. Pour cela, nous appliquons une identification de *clusters*, autrement dit nous classons les valeurs proches générées par l'algorithme MDP en un nombre de classes définies afin de rendre le paysage discret. Cette opération est classiquement réalisée dans les études épidémiologiques utilisant la télédétection spatiale (Ostfeld *et al.*, 2005, Tran & Raffy, 2006). Il est toutefois important de souligner que cette discrétisation de l'espace supprime la propriété d'invariance d'échelle générée par le paysage fractal.

Nous allons nous focaliser dans un premier temps sur un système épidémiologique simple composé d'une seule espèce de vecteur et d'une seule espèce de réservoir comme lors de la présentation faite en ce début de chapitre. Il est donc maintenant nécessaire de placer les espèces hôtes dans cet environnement hétérogène discret. Pour cela, nous posons simplement comme hypothèse que l'espèce vecteur est placée dans les habitats de valeur impaire et l'espèce réservoir est placée dans les habitats de valeur paire.

Le résultat surprenant de notre étude est l'absence de relation entre la dimension fractale, le nombre de classes utilisées pour la discrétisation de l'espace, et la dynamique de l'agent pathogène chez l'espèce de vecteur (Figure 6.4). Le même résultat est observé si l'on s'intéresse cette fois à la dynamique du pathogène présent chez l'espèce de réservoir. Ni la prévalence maximale du parasite chez le vecteur, ni la prévalence à l'équilibre de la maladie, n'offre de relation claire avec les paramètres relevant de l'organisation spatiale de l'espace dans lequel les hôtes se déplacent. La dynamique spatio-temporelle, autrement dit l'évolution du nombre d'individus vecteurs infectés au cours du temps et dans l'espace, ne présente pas non plus de schéma clair par rapport à la structure de l'espace.

Mais il semble quand même surprenant que ce déplacement des contacts entre espèces, contacts qui se retrouvent concentrés au croisement des habitats dans un environnement hétérogène, ne modifie pas la dynamique temporelle ou spatio-temporelle de l'agent pathogène. En réalité, comme nous allons maintenant le voir, le changement induit par ce déplacement des contacts dans l'espace est bien plus subtil qu'une simple augmentation de la transmission du parasite, car il influence des caractéristiques plus générales de la dynamique spatio-temporelle.





**Fig. 6.4 :** Effets de la dimension fractale et du nombre d'habitats sur la dynamique d'infection. Les séries temporelles représentent le nombre d'individus vecteurs infectieux en fonction du temps. L'image insérée dans chaque figure correspond au paysage utilisé pour obtenir cette dynamique. Une relation claire entre la dimension fractale, le nombre d'habitats possibles et la dynamique de l'infection n'a pas pu être mise en évidence. Les paramètres utilisés sont les mêmes que ceux utilisés au précédent chapitre.

## 6.4 Prédicibilité : le concept du chaos

Le concept du chaos remonte aux années 1960 (Gleick, 1988). A cette époque, le météorologue Edward Lorenz réalise une découverte de première importance. Lorenz tentait à cette époque de construire un modèle météorologique le plus parcimonieux possible, autrement dit avec le nombre de paramètres le plus faible possible. Après une simulation numérique de ce modèle qui affichait des résultats non escomptés, il décida de recommencer cette simulation avec les mêmes paramètres initiaux. Après avoir vérifié les résultats à mi-chemin, cette simulation affichait les résultats escomptés par Lorenz. Il relança donc cette simulation avec les paramètres en cours au moment de l'arrêt de cette simulation, la précision de l'ordinateur en moins. Lorsqu'il récupéra les résultats de cette simulation, il s'aperçut vite que les résultats étaient complètement différents que ceux de la première simulation qui n'avait pas été interrompue. De plus, ces résultats paraissent aléatoires alors que le modèle était purement déterministe. Après vérification auprès du service informatique de son laboratoire, lequel ne signala rien d'anormal, il décida d'explorer cette différence entre deux simulations. Il s'aperçut que la différence

dans les résultats entre ces deux simulations était due à une différence infime (la précision de l'ordinateur) des paramètres injectés dans le modèle. Il comprit donc que, même dans les systèmes déterministes très simples, une différence qui aurait pu être jugée négligeable pouvait déboucher sur des résultats complètement différents sur le long terme, ce qui mettait en avant l'extrême sensibilité de son modèle. De plus, il comprit que même à l'intérieur des systèmes déterministes simples pouvait être hébergé une grande instabilité qui était due à cette sensibilité du système aux conditions initiales. C'est ainsi que naquit la théorie du chaos. Il exposa sa théorie au cours de la conférence de l'association *AAAS* (*American Association for the Advancement of Science*) sous le titre : "Un battement d'aile de papillon au Brésil peut-il déclencher une tornade au Texas ?", donnant lieu pour la première fois à l'expression "effet papillon". Il a ainsi pu mettre en évidence un phénomène qui avait déjà été suggéré par Henri Poincaré plusieurs décennies auparavant. Si le chaos a été mis en évidence dans les systèmes météorologiques (Lorenz, 1963), son implication a depuis été suggéré dans de nombreux modèles de systèmes écologiques (May, 1974a) ou épidémiologiques (Earn *et al.*, 1998, Grenfell *et al.*, 1994).

C'est cette sensibilité qui est particulièrement intéressante dans les systèmes chaotiques car elle rend impossible toute prédiction du système à long terme. Cette sensibilité du système peut être quantifiée par l'exposant de Lyapunov, bien connu des mathématiciens spécialistes des systèmes dynamiques. L'exposant de Lyapunov permet de quantifier la divergence du système entre deux pas de temps. Un exposant de Lyapunov inférieur à 0 indique un système qui reviendra à son état initial après une perturbation tandis qu'un exposant de Lyapunov supérieur à 0 indique un comportement chaotique car la perturbation enregistrée entre deux pas de temps se propagera au cours du temps (Kapitaniak, 1992). Pour résumer, le chaos amplifie le hasard. L'exposant de Lyapunov permet de quantifier cette amplification.

Néanmoins, l'exposant de Lyapunov est un exposant unidimensionnel conçu pour analyser des séries temporelles (Kapitaniak, 1992). La sensibilité que l'on peut attendre d'une dynamique spatio-temporelle n'a été proposé que récemment par Solé et Bascompte (1995). Le principe de cet exposant spatio-temporel de Lyapunov est basé sur le même principe que son pendant temporel. La divergence entre les pas de temps  $t$  et  $t + d$  est quantifiée entre tous les couples de points spatiaux affichant des valeurs du système similaire, autrement dit pour notre propos un nombre de vecteurs infectieux proches, au pas de temps  $t$ . Ainsi, si la divergence observée entre les temps  $t$  et  $t + d$  est faible, la sensibilité du système est faible. A l'inverse, si une forte divergence est observée entre les pas de temps  $t$  et  $t + d$ , ces deux points spatiaux qui avaient des valeurs similaires au temps  $t$  évolueront au cours du temps dans

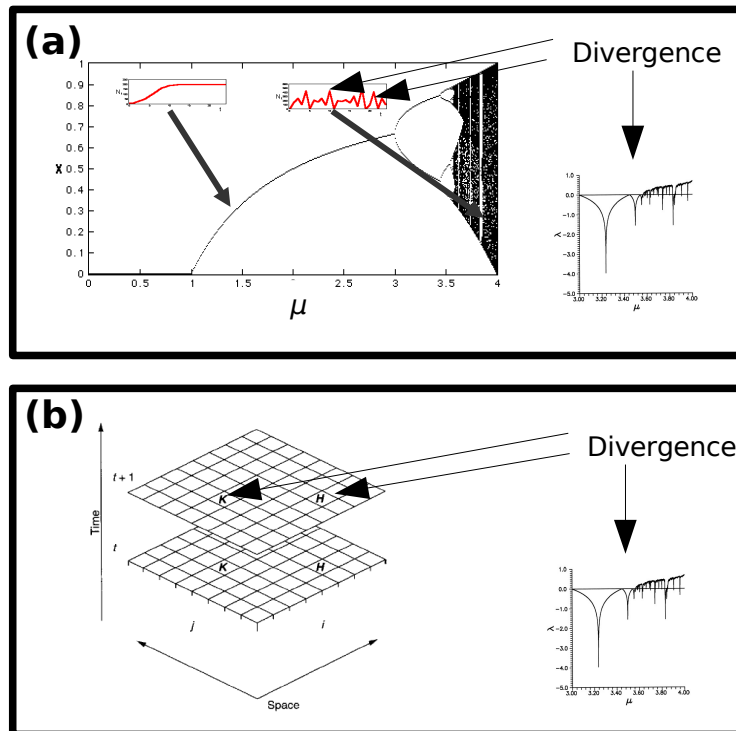
des directions différentes. Le système sera donc chaotique et extrêmement sensible puisque une légère variation dans la valeur entre deux points spatiaux, qui à un moment donné affiche des valeurs similaires, résultera dans des valeurs différentes sur le long terme. En terme mathématique, l'exposant spatio-temporel de Lyapunov peut être calculé de la façon suivante :

$$\lambda_s(d) = \frac{1}{N_p} \sum_{t=1}^{m-d} \sum_{\langle K,H \rangle} \log \left[ \frac{\|X_{t+1}(K) - X_{t+1}(H)\|}{\|X_t(K) - X_t(H)\|} \right] \quad (6.1)$$

où  $K$  et  $H$  sont les deux points spatiaux affichant une faible différence en nombre de vecteurs infectieux au temps  $t$ , différence quantifiée par un seuil déterminé.  $X_t(P)$  représente la valeur du système au point  $P$ ,  $d$  représente le laps de temps au bout duquel la divergence est calculée et  $m$  le nombre de pas de temps maximal. Lorsque cet exposant est inférieur à 0, le système ne sera pas sensible aux paramètres initiaux du système, résultant dans un système non chaotique. A l'inverse, un exposant spatio-temporel de Lyapunov supérieur à 0 indiquera un système chaotique sensible aux paramètres utilisés. La figure 6.5 résume ce concept un peu abstrait du chaos, et la manière dont les différents exposants de Lyapunov sont calculés.

Le principal avantage de l'exposant spatio-temporel de Lyapunov est le fait que cette mesure est quantitative. Il est donc possible de quantifier la sensibilité de la dynamique spatio-temporelle d'un agent infectieux dans son environnement en calculant son exposant spatio-temporel de Lyapunov. A notre connaissance, seul l'exposant temporel de Lyapunov a été analysé sur la transmission des agents infectieux (Björnstad *et al.*, 2002, Grenfell *et al.*, 2002). Pourtant, les infections de la faune sauvage, qui plus est ceux transmises par des vecteurs dans un environnement hétérogène, ont intuitivement un comportement qui devrait être chaotique eu égard au nombre important de composantes aléatoires entrant en jeu. De plus, la sensibilité estimée par cet exposant revient également à déterminer le niveau de prédictabilité que l'on peut espérer d'un système épidémiologique. En effet, plus un système est sensible, et plus la prédiction que l'on peut obtenir est faible.

La prédictabilité de la dynamique spatio-temporelle d'un parasite est une valeur particulièrement intéressante à calculer également d'un point de vue pratique. On peut s'attendre, en effet, à ce qu'une dynamique spatio-temporelle peu prévisible d'un agent parasitaire soit plus difficile à surveiller car les valeurs de ce système épidémiologique à différents points spatiaux vont pouvoir prendre des valeurs tout à fait inattendues. Il n'est donc pas pertinent pour les agents parasitaires dont la prédictabilité est faible d'utiliser une surveillance passive, basée, par exemple, sur des espèces sentinelles sensées indiquer l'intensité de la transmission du parasite. En effet, la transmission



**Fig. 6.5 :** Schématisation de la notion de chaos et du calcul de l'exposant de Lyapunov, temporel ou spatio-temporel. (a) Illustration du chaos temporel. La première figure représente le diagramme de bifurcation de l'équation logistique, autrement dit toutes les valeurs extrêmes de la dynamique temporelle relevées lorsque le système a atteint l'état d'équilibre. La première dynamique temporelle (à gauche) insérée dans la partie (a) illustre une dynamique qui n'est pas chaotique et dont l'attracteur consiste en un point limite. La deuxième dynamique (en position centrale) affiche un comportement chaotique. La figure en bas à droite de la partie (a) quantifie l'exposant de Lyapunov pour des paramètres de l'équation logistique entre 3 et 4, suggérant ainsi que le système est chaotique lorsque l'exposant de Lyapunov est inférieur à 0. (b) Extension de l'exposant de Lyapunov dans un contexte spatial. La divergence entre les temps  $t$  et  $t + d$  est quantifiée entre deux points spatiaux affichant des valeurs similaires au temps  $t$ . D'après Solé et Bascompte Solé & Bascompte (1995).

chez ces espèces sentinelles peut ne refléter que l'amplification du hasard et pas nécessairement la transmission du parasite. Le problème est similaire concernant le contrôle d'une infection peu prévisible dans l'espace et le temps. En effet, il sera pratiquement impossible d'anticiper sur les répercussions de l'intervention sensé contrôler la diffusion de cet agent pathogène. De plus,

cette intervention peut également changer le régime dynamique de la maladie. Nous nous focaliserons maintenant sur l'influence de la distribution spatiale des habitats, et par conséquent des espèces hôtes, sur la prédictabilité d'un parasite à transmission vectorielle.

## 6.5 Impact sur la prédictabilité

Pour quantifier l'influence de l'hétérogénéité de l'habitat sur la prédictabilité de la dynamique spatio-temporelle de l'agent infectieux, il est nécessaire de prendre en compte une distribution spatiale réaliste des espèces hôtes. Nous allons donc maintenant complexifier notre système initial pour nous intéresser à une communauté d'hôtes telle que nous l'avons décrit lors du chapitre 2, tout en conservant le modèle spatial que nous avons exposé lors du précédent chapitre. Aussi, deux communautés d'espèces d'hôtes différentes sont créées. La première concerne la communauté des espèces de vecteurs qui prend la forme d'une distribution de Fisher (Fisher *et al.*, 1943). La deuxième communauté d'hôtes sera, quant à elle, la communauté des espèces de réservoirs qui prend la forme d'une loi de Preston (Preston, 1948). La transmission du parasite se déroulera comme exposé au chapitre précédent. Le dernier élément méthodologique pour nous permettre d'étudier l'influence de l'hétérogénéité de l'habitat sur la prédictabilité de la transmission du parasite consiste à quantifier la distribution spatiale des différentes espèces hôtes dans des habitats variables.

### 6.5.1 Distribution spatiale des espèces hôtes

Si la structure du paysage, et par conséquent la distribution des habitats, s'appuie sur un paysage fractal comme exposé au début de ce chapitre, il est maintenant nécessaire de placer les différentes espèces hôtes dans ces différents habitats. Il est très largement documenté que la richesse spécifique identifiée dans chacun des habitats est étroitement liée avec la surface de l'habitat dans lequel ces espèces prennent place (Blondel, 1997, Martín & Goldenfeld, 2006, Rozenweig, 1995). Ainsi, il va donc être possible de calculer la richesse spécifique de chaque communauté, aussi bien les communautés d'espèces de vecteurs que les communautés d'espèces de réservoirs, dans chaque habitat. Pour cela, nous supposons que la richesse spécifique dans chaque habitat est proportionnelle à sa surface. Ce calcul est effectué séparément pour les communautés d'espèces de vecteurs et de réservoirs. Une fois les richesses spécifiques déterminées pour chaque habitat et pour les deux types de communautés, les espèces vont être sélectionné aléatoirement

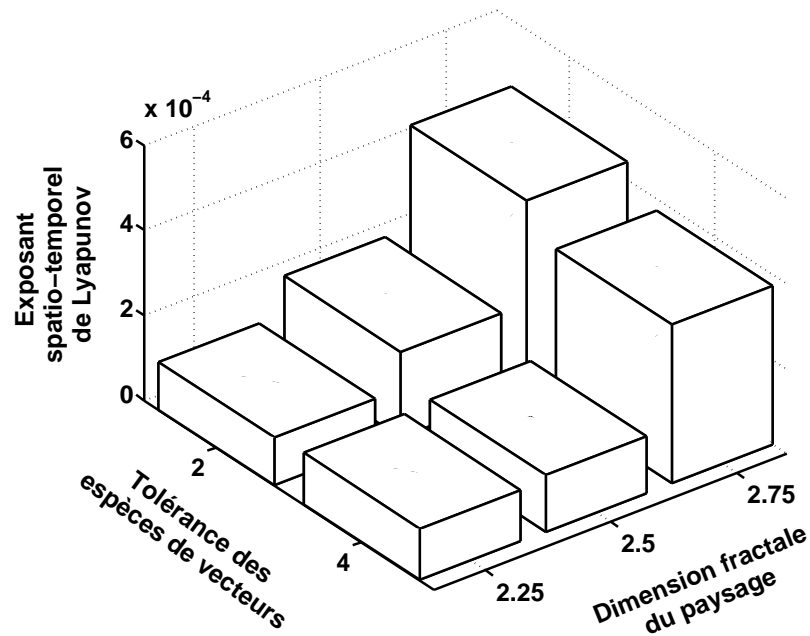
en tenant compte de l'abondance de chacune des espèces, car les espèces les plus abondantes ont aussi tendance à avoir la plus large distribution spatiale (Rosenzweig, 1995). Nous avons ainsi caractérisé la distribution spatiale des espèces, où les espèces les plus abondantes ont également la plus large distribution spatiale, tout en ayant gardé la structure des communautés comme exposé lors du deuxième chapitre. Reste maintenant à analyser comment cette distribution spatiale des espèces dans un environnement hétérogène va affecter la prédictibilité d'un parasite à transmission vectorielle.

### 6.5.2 Impact des paramètres spatiaux

Deux principaux paramètres relevant du contexte spatial doivent être analysés. Ces paramètres sont la dimension fractale du paysage ( $H$ ), quantifiant la structure du paysage depuis un environnement très fragmenté ( $H \Rightarrow 2$ ) jusqu'à un environnement de plus en plus homogène ( $H \Rightarrow 3$ ), et la tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitat. Nous avons, en effet, observé au début de ce chapitre que la capacité de déplacement des espèces de réservoirs n'a pas d'impact significatif sur l'intensité de la transmission du parasite, tout du moins à l'échelle spatiale que nous avons considérée. Nous nous intéressons en conséquence au déplacement des espèces de vecteurs. Pour simplifier notre problème, nous posons comme hypothèse que tous les individus, aussi bien vecteurs que réservoirs, peuvent se déplacer en une seule fois dans tout l'espace qui leur est autorisé, soit la somme de l'aire de leur habitat plus la tolérance à en sortir. Enfin, nous considérons que toutes les espèces de vecteurs ont la même tolérance à sortir de l'habitat, principe que nous appliquons également aux espèces de réservoirs.

La figure 6.6 montre l'évolution de l'exposant spatio-temporel de Lyapunov  $\lambda_s(d)$  en fonction de la dimension fractale  $H$  et de la tolérance de l'espèce de vecteur à sortir de son habitat. Il est ainsi clair que l'augmentation de la dimension fractale augmente l'exposant spatio-temporel de Lyapunov, rendant ainsi le système moins prédictible. Ce résultat mérite une attention toute particulière que nous développons maintenant.

Dans un paysage fractal sur lequel une catégorisation en habitats a été appliquée, une dimension fractale importante implique un plus petit nombre d'habitats, mais de plus large surface. Il est nécessaire de souligner que ces habitats plus larges abriteront en moyenne une plus forte abondance en individus hôtes, autant vecteurs que réservoirs, résultant d'une hypothèse discutée précédemment. Cette plus forte abondance va permettre aux populations hôtes présentes dans les différents habitats d'influencer la dynamique de population du parasite dans les populations d'hôtes présentes dans les habitats voisins. Cette connectivité entre les habitats va avoir pour effet de rendre



**Fig. 6.6 :** *Exposant spatio-temporel de Lyapunov  $\lambda_s(d)$  en fonction des principaux paramètres relevant du contexte spatial. L'augmentation de la dimension fractale, en amplifiant l'aire des habitats, conduit à une abondance en individus hôtes plus importante à l'intérieur de chaque habitat. Cette abondance accrue conduit à une plus forte influence entre les différentes populations hôtes hébergées à l'intérieur des habitats, rendant le système complexe où chaque habitat est influencé par tous les autres. A l'opposé, l'augmentation de la tolérance des espèces vecteurs à sortir de leur habitat va augmenter la probabilité de transmission du parasite entre les habitats, rendant ces interactions entre les populations hôtes hébergés par ces habitats moins stochastiques. Ce phénomène est schématisé dans la figure 6.7. Paramètres utilisés : 6 espèces de réservoir, 6 espèces de vecteurs, coefficients de Cohen  $f = 1.7918$ ,  $g = 0$ , structure de la communauté  $s_0 = 10$ ,  $z = 0.2$ .*

la dynamique de population du parasite dans chaque habitat dépendante de la dynamique de population du parasite dans les autres habitats, rendant alors le système enchevêtré et particulièrement complexe.

La tolérance des vecteurs à sortir de leur habitat initial joue, quant à elle, un rôle différent. Une valeur de tolérance faible conduit à une faible probabilité d'échanges de vecteurs infectés entre deux populations hôtes présentes dans

des habitats voisins. Cette faible probabilité conduit à une grande stochasticité des échanges du parasite entre deux habitats, rendant la transmission du pathogène dans l'espace fortement imprédictible. L'augmentation de cette valeur de tolérance conduit à une plus forte probabilité d'échanges de l'agent infectieux entre deux populations présentes dans des habitats voisins, rendant ces échanges moins stochastique.

Puisque notre hypothèse repose sur l'influence réciproque de la transmission du parasite entre les populations d'hôtes hébergées dans les différents habitats, ceci suggère l'émergence d'une structure spatio-temporelle de la transmission de cet agent infectieux. Une preuve indirecte de notre hypothèse repose donc sur une identification de cette structure spatio-temporelle.

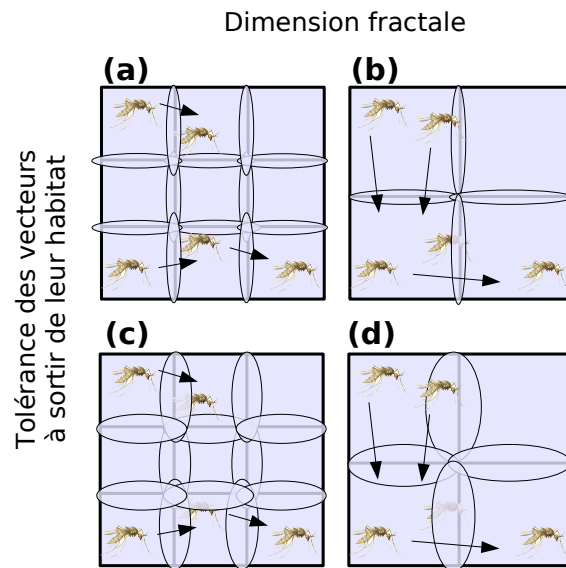
Un résultat attendu est que l'augmentation de la dimension fractale augmente le nombre d'habitats, et en conséquence l'abondance des individus hôtes, qui sont influencés entre eux pour la transmission du parasite. Puisque le nombre d'habitats varie dans des proportions importantes entre un paysage avec une faible dimension fractale et un paysage avec une forte dimension fractale, il est nécessaire de quantifier cette influence de façon relative, autrement dit en fonction du nombre d'habitats présents dans le paysage. L'augmentation de la tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitat initial va elle aussi conduire à une augmentation de cette influence entre les habitats, tout en diminuant la stochasticité des échanges du parasite entre ces différentes populations hôtes. C'est cette augmentation de l'influence entre les habitats qui va maintenant être analysée.

## 6.6 Mise en évidence d'une structure spatio-temporelle

Afin de quantifier l'influence qu'ont les habitats les uns sur les autres dans la transmission du parasite, différentes méthodes peuvent être appliquées. En écologie des maladies infectieuses, ce type d'étude est courant (Broutin *et al.*, 2004, Grenfell *et al.*, 2001), bien que les principales études soient focalisées sur des schémas spatio-temporels bien plus simples comme le schéma "source-puit" (voir le chapitre précédent). Néanmoins, ces études ont permis de mettre en place un cadre méthodologique fournissant de nombreux outils mathématiques et statistiques pour quantifier l'influence sur la dynamique de population d'un agent pathogène entre deux populations spatialement distinctement.

La méthode la plus simple consiste à détecter une synchronie entre les dynamiques temporelles du parasite entre chaque population hôte. Afin de quan-





**Fig. 6.7 :** Schématisation de l'impact des paramètres relevant du contexte spatial sur l'exposant spatio-temporel de Lyapunov  $\lambda_s(d)$ . (a) Dans le cas d'une faible tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitat et d'une faible dimension fractale, chaque habitat contiendra peu d'individus hôtes. Les populations hébergées dans les différents habitats seront donc peu sensibles au petit nombre d'individus hôtes pouvant transmettre le parasite depuis les habitats voisins. (b) L'augmentation de la dimension fractale résulte en une structure du paysage composée d'habitats de plus grande surface hébergeant une abondance plus importante en individus hôtes. Dans ce cas, chaque population hébergée dans les différents habitats sera plus à même d'influencer la transmission du parasite dans les habitats voisins. Cette influence entre les différents habitats conduit à un système complexe où chaque habitat est influencé par tous les autres habitats. (c) L'augmentation de la tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitat conduit à une augmentation de la probabilité de transmission du parasite d'un habitat à l'autre, rendant ainsi cette transmission moins stochastique. (d) La diminution de la dimension fractale lorsque la tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitat initial influence de façon moins importante la prédictabilité de la dynamique spatio-temporelle du parasite. En effet, les échanges du parasite sont moins stochastiques, mais plus nombreux.

tifier cette synchronie, il est possible de calculer les coefficients de corrélation entre les dynamiques temporelles de l'infection dans chaque population (Björnstad *et al.*, 1999), ici contenus dans chaque habitat. Puisque notre souhait est de comparer entre eux ces différents coefficients de corrélation, nous avons

appliqué une correction pour les comparaisons multiples, dite correction de Bonferroni en ramenant le seuil de significativité de 5% classiquement utilisé à 5% divisé par le nombre de populations présentes. Ainsi, le calcul des corrélations significatives entre les dynamiques temporelles du parasite entre chaque habitat nous offre la possibilité d'identifier les habitats qui sont influencés les uns par les autres. Il devient alors possible d'analyser le réseau résultant de ces corrélations, réseau qui représente la capacité des habitats à modifier la dynamique temporelle de la maladie dans les autres habitats. Il est nécessaire de souligner ici que d'autres méthodologies plus complexes ont été appliquées, telles que les analyses en corrélation croisées (Björnstad *et al.*, 1999) ou l'analyse en ondelettes (Cazelles & Stone, 2003). Nous avons appliqué ces différentes méthodes sans que les différents résultats remettent en cause les conclusions que nous présentons ici.

Si l'hypothèse avancée pour expliquer les différences de prédictabilité se révèle correcte, le réseau devrait alors afficher plus de connexions dans le cadre d'une augmentation de la dimension fractale ainsi que lors d'une augmentation de la tolérance des espèces vecteurs à sortir de leur habitat. Comme nous l'écrivions dans le chapitre précédent, un réseau est défini par des noeuds, qui dans notre cas sont les habitats, reliés entre eux par des arêtes, qui représentent ici les connexions entre les habitats pour une transmission du parasite, connexions caractérisées par une corrélation significative entre les dynamiques temporelles de l'infection entre deux habitats. De nombreux indicateurs prenant en compte le niveau de connectivité existent dans le cadre de la théorie des réseaux (*i.e.* voir l'annexe H et Albert & Barabasi, 2002). Un indicateur classique reste le coefficient de *clustering*. Ce coefficient calcule pour un noeud  $i$  le rapport entre (i) le nombre d'arêtes entre chaque noeud connectés au noeud  $i$  et (ii) le nombre d'arêtes possibles entre chaque noeud connectés au noeud  $i$ . Cet indicateur nous autorise ainsi à quantifier, de façon relative et moyennée, l'influence que peut avoir un habitat sur ces habitats voisins. En termes mathématiques, cela donne la formulation suivante :

$$C_i = \frac{2|e_{jk}|}{k_i(k_i - 1)} \quad (6.2)$$

où  $e_{jk}$  indique le nombre d'arêtes entre les noeuds connectés au noeud  $i$  et  $k_i$  le nombre d'arêtes possibles entre les noeuds connectés au noeud  $i$ . Le coefficient de *clustering* de chaque noeud étant défini, le coefficient de *clustering* de tout le réseau est défini par la moyenne de tous les coefficients de *clustering* :

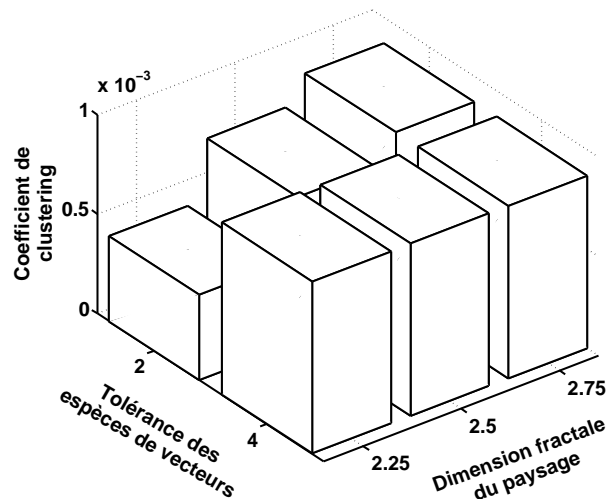
$$\bar{C} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C_i \quad (6.3)$$

La figure 6.8 appuie notre hypothèse. Ce coefficient de clustering augmente avec la dimension fractale du paysage ainsi qu’avec l’augmentation de la tolérance des espèces de vecteurs à quitter leur habitat initial. Comme nous l’expliquions précédemment, il est important de noter que cette augmentation de “connectivité” du réseau d’influence sur la dynamique temporelle de la maladie entre chaque habitat est une preuve indirecte de notre hypothèse (Figure 6.7). Dans le cas de l’augmentation de la dimension fractale, cela consiste à une influence plus importante entre les habitats grâce à l’abondance en individus hôtes accrue, en moyenne, dans les habitats d’une surface plus importante. De façon similaire, l’augmentation de la tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitat conduit à une transmission plus importante de l’agent pathogène entre les habitats tout en diminuant la stochasticité de cette transmission. Il est également intéressant de noter que l’augmentation de la tolérance des espèces vecteurs à sortir de leur habitat initial tend également à diminuer l’effet de la dimension fractale, comme cela était suggéré sur la figure 6.6.

Nous avons donc vu l’impact des paramètres relevant du contexte spatial sur la prédictabilité de la dynamique spatio-temporelle des infections à transmission vectorielle. Nous avons également observé que cet impact était fortement dû à l’intensité des échanges du parasite entre les populations hébergées par ces habitats (résultant de la dimension fractale), échanges qui peuvent être plus ou moins stochastiques (résultant de la tolérance des vecteurs à sortir de leur habitat). Néanmoins, comme nous l’avons vu lors de la première partie de cette thèse, et de son deuxième chapitre en particulier, la dynamique temporelle d’un parasite à transmission vectorielle peut être modifiée dans des proportions importantes par l’augmentation de la richesse spécifique, que ce soit en espèces de vecteurs comme en espèces de réservoirs. Il est maintenant intéressant de se concentrer sur le rôle que peut avoir cette augmentation des richesses spécifiques sur la prédictabilité de la dynamique spatio-temporelle de l’agent pathogène transmis.

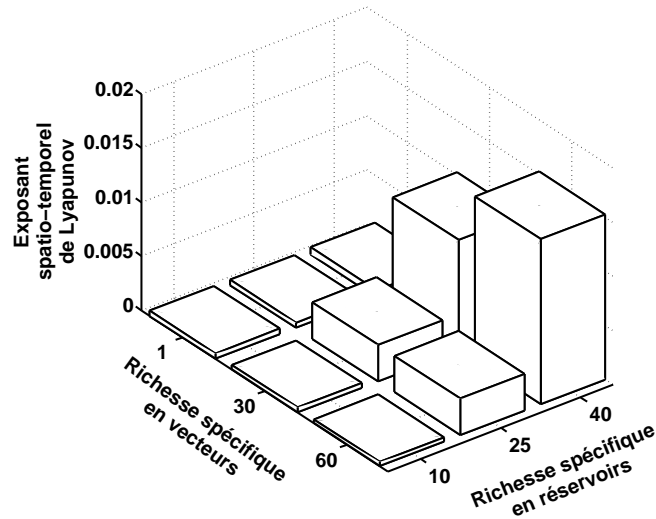
## **6.7 Le rôle de la richesse spécifique sur la prédictabilité de la dynamique spatio-temporelle**

La figure 6.9 montre que l’augmentation de la richesse spécifique, que ce soit en espèces de vecteurs ou celle de réservoirs, conduit à une plus forte imprédictabilité de la dynamique spatio-temporelle du parasite. Ce résultat



**Fig. 6.8 :** Relation entre la dimension fractale du paysage, la tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitats, et le coefficient de clustering du réseau caractérisant l'influence, du point de vue de la transmission de l'infection, entre les habitats. Une augmentation de la dimension fractale du paysage conduit à une augmentation du coefficient de clustering, indiquant ainsi que beaucoup d'habitats influencent un grand nombre d'habitats voisins. Une dimension fractale forte implique des habitats avec une plus large surface abritant ainsi plus d'individus à même d'influencer les habitats voisins. L'augmentation de la tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitat conduit à une augmentation du coefficient de clustering, impliquant alors une meilleure transmission entre les habitats. Lorsque cette valeur de tolérance est importante, une diminution de l'impact de la dimension fractale sur le coefficient de clustering est également observée comme cela était supposé dans la figure 6.6. Les paramètres utilisés sont les mêmes que lors de la précédente figure.

est observé quelque soit la dimension fractale ou la tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitat initial. Ce résultat était attendu d'après les observations empiriques. En effet, les agents parasitaires à transmission vectorielles ayant un large spectre d'hôtes, comme le virus du Nil occidental par exemple, ont souvent tendance à afficher des dynamiques spatio-temporelles plus imprévisibles que les infections à transmission vectorielle possédant un spectre d'espèces hôtes plus réduit tels que la maladie de Lyme par exemple (Gratz, 2006). Se pose naturellement la question des mécanismes impliqués dans ce phénomène.



**Fig. 6.9 :** *Évolution de l'exposant spatio-temporel de Lyapunov  $\lambda_s(d)$  en fonction de l'augmentation de la richesse spécifique de la communauté d'espèce de vecteurs et de la communauté d'espèce de réservoirs. L'augmentation de la richesse spécifique en vecteurs et en réservoirs conduit à une augmentation de l'abondance des individus hôtes, amplifiant ainsi la transmission du parasite entre chaque habitat. Cette transmission plus importante conduit à un système plus complexe, diminuant sa prédictabilité. Paramètres utilisés : coefficients de Cohen  $f = 1.7918$ ,  $g = 0$  ; structure de la communauté de réservoir :  $s_0 = 10$ ,  $z = 0.2$  ; dimension fractale  $H = 2.5$  ; tolérance des espèces de vecteurs à sortir de leur habitat=4 pixels.*

Comme nous l'avons vu lors du chapitre 2, l'augmentation de la richesse spécifique dans les communautés d'espèces hôtes accroît également l'abondance de cette communauté, que ce soit de vecteurs ou de réservoirs. Ainsi, l'accroissement de l'abondance en individus hôtes contribue à augmenter l'influence sur la transmission du parasite que subissent les populations hébergées dans les différents habitats. Ce mécanisme est similaire à celui invoqué dans la relation entre la dimension fractale et la prédictabilité de la transmission du parasite. L'augmentation de cette influence entre les populations contribue à rendre le système encore plus complexe, et donc moins prédictible.

## 6.8 Discussion

En résumé, nous avons montré que les trois principaux paramètres relevant du contexte spatial, la dimension fractale du paysage, la tolérance des espèces vecteurs à sortir de leur habitat ainsi que la distribution spatiale des espèces de vecteurs et de réservoirs, ont de profondes répercussions sur la prédictabilité attendue de la dynamique spatio-temporelle d'un parasite à transmission vectorielle.

Dans un premier temps, nous avons vu qu'un paysage avec une dimension fractale élevée conduisait à une plus faible prédictabilité de l'infection. Les raisons de cette diminution de la prédictabilité ont été exposées dans les paragraphes précédents. Ce résultat a néanmoins un aspect fortement appliqué. En effet, cette augmentation de la dimension fractale du paysage a souvent été observée lors d'un homogénéisation du paysage (Turner, 2005), résultant par exemple d'une urbanisation ou d'une agriculture intensive. Ainsi, ces environnements anthropisés vont afficher des épidémies moins prédictibles que celles contenues dans des environnements "naturels". Ce constat est contre-intuitif car on aurait pu supposer que des structures spatiales fortement hétérogènes aurait conduit à une dynamique spatio-temporelle plus complexe et moins prédictible, ce qui n'est pas le cas.

L'anthropisation des écosystèmes a connu une augmentation continue depuis les trente dernières années (Aron & Patz, 2001). Cette observation est à lier avec une recrudescence plus importante des agents pathogènes émergents, à transmission vectorielle ou non, qui sont focalisés principalement sur les pays du Nord, largement au dessus du niveau de l'équateur (Jones *et al.*, 2008). Précédemment, une étude avait montré, sur un ensemble de maladies qui ne sont pas considérés comme émergentes, que la richesse spécifique des parasites était maximale au niveau de l'équateur (Guernier *et al.*, 2004). Ainsi, les pays avec la plus forte anthropisation présente le plus de maladies émergentes. Si les auteurs de cette étude sur les parasites émergents ont avancé plusieurs explications à cette observation, il est important de noter que la structuration spatiale de l'environnement peut jouer un rôle prépondérant dans ce processus d'émergence.

Nous avons également vu que l'augmentation de la richesse spécifique, aussi bien en espèces de vecteurs qu'en espèces de réservoirs, diminue la prédictabilité que l'on peut attendre de la dynamique spatio-temporelle d'une infection à transmission vectorielle. Cette diminution de la prédictabilité est due à une abondance plus importante dans les communautés d'espèces hôtes, aussi bien vecteurs que réservoirs. Cette accroissement de l'abondance, en augmentant l'influence sur la transmission du parasite entre les populations hôtes contenues dans les différents habitats, contribue à diminuer la prédictabilité de la

dynamique spatio-temporelle de l'agent pathogène.

L'augmentation de la richesse spécifique, en vecteurs ou en réservoirs, conduit donc à une plus faible prédictabilité de la dynamique spatio-temporelle de l'agent infectieux. Si l'invasion de nouveaux habitats par une espèce de vecteur n'est jamais considérée comme positive puisqu'elle augmente la transmission de l'agent pathogène, l'invasion d'une espèce de réservoir faiblement compétente est, en revanche, plus sujet à débat. En effet, un type de contrôle évoqué dans certaines circonstances recommande l'introduction "artificielle" d'espèces réservoirs faiblement susceptibles pour diminuer la transmission de l'infection (Saul, 2003). Ce type de contrôle est nommé zooprophyllaxie. A titre d'exemple, la zooprophyllaxie engendrée par les changements agricoles, notamment par l'augmentation du parc animal d'élevage, a été l'une des explications avancées pour la disparition du paludisme en Europe (Bruce-Chwatt, 1985). Ce type de contrôle, étudiée théoriquement sur le paludisme (Saul, 2003), est d'ailleurs envisagé dans certaines régions d'Asie pour lutter contre le paludisme (Amerasinghe & Ariyasena, 1991). Il semble clair d'après notre étude que cette zooprophyllaxie peut donner lieu à des épidémies qui, si elles sont moins importantes en terme de nombre d'individus infectés, seront aussi bien moins prédictibles. Un choix est alors à faire par les services de santé publique entre une diminution de la transmission du parasite et une dimension de sa prédictabilité. Il serait probablement préférable d'envisager d'autres types de contrôle des parasites à transmission vectorielle dans la faune sauvage.

Une idée intéressante serait d'analyser la structure spatio-temporelle de l'agent pathogène avec l'aide des sciences de la complexité. La littérature ne recense pas à notre connaissance de mise en évidence de structure spatio-temporelle pour les maladies issues de la faune sauvage, à l'exception notable de la rage aux États-Unis qui est une maladie en expansion (Real *et al.*, 2005a). La complexité inhérente de ces maladies à large spectre d'espèces hôtes y est sans doute pour beaucoup. Un outil intéressant serait d'analyser ces dynamiques spatio-temporelles avec l'aide du concept d'hyper-structures (Baas, 1994). Une hyper-structure est une structure hiérarchique reposant sur les émergences à différents niveaux. Prenons un exemple avec un paysage composé de trois habitats. L'habitat 1 peut, par les caractéristiques intrinsèques de la population hôte qu'il héberge, afficher une dynamique temporelle de l'infection relativement élevée. Cette transmission importante du parasite peut conduire le deuxième habitat à démarrer également la transmission du parasite. L'émergence d'épidémies dans ces deux premiers habitats peut conduire à son tour au démarrage d'une épidémie dans le troisième habitat. Si une telle structure hiérarchique pouvait être mise en évidence, nous comprenons aisément qu'il suffirait de contrôler la maladie dans le premier habitat pour

éviter une transmission dans les trois habitats. Ce type de contrôle, qui serait le moins invasif possible, pourrait ainsi être plus facilement appliqué sur les maladies de la faune sauvage.





## Troisième partie

# Interactions entre différentes espèces de pathogènes



## Chapitre 7

# Point de vue sur les interactions entre espèces de pathogènes et nouvelles perspectives de recherches

Tout au long des précédents chapitres, nous nous sommes principalement focalisés sur des systèmes composés d'une seule espèce de parasite. Nous avons souhaité, avant de conclure sur ce travail de thèse, présenter une réflexion personnelle d'ordre intellectuel et scientifique sur les interactions qui peuvent exister entre les espèces de parasites. En effet, ce travail de thèse a montré l'importance de la prise en considération de la diversité et des structures des communautés d'espèces hôtes dans la transmission d'une espèce de parasite. Cependant dans la nature, ces systèmes hôtes-parasites impliquent aussi généralement plusieurs espèces de parasites ou différents variants génétiques du même pathogène. Il est évident que cette interaction entre espèces de pathogènes influencera également leur transmission dans des proportions variables. C'est ce point que nous souhaitons développer ici pour proposer de nouvelles perspectives de recherche dans ce cadre. De plus cette réflexion fait partie d'un projet de recherche proposé comme thème de post-doctorat au *National Center for Ecological Analysis and Synthesis* à Santa Barbara, USA.

## 7.1 Les interactions entre espèces de parasites

Les différentes espèces de parasites présentes dans l'environnement peuvent interagir entre elles à différentes échelles spatiales et temporelles, soit en infectant un même individu hôte et entrer ainsi en compétition, pour les ressources de cet hôte par exemple, soit en privant les autres espèces de parasites de leurs hôtes au travers, par exemple, de processus sociologiques comme la mise en quarantaine des individus infectés. Ainsi, les espèces de parasites forment à leur tour des communautés d'espèces. C'est de cette organisation des communautés d'espèces de parasites et de leurs interactions dont nous souhaitons discuter dans ce chapitre. Par une démarche similaire à celle utilisée dans la thèse où nous nous sommes focalisés sur les communautés d'espèces hôtes en considérant une seule espèce de parasite, nous nous concentrons ici sur les communautés d'espèces parasites infectant une seule espèce hôte. Pour cela, nous n'aborderons que les exemples de parasite infectant principalement l'homme.

Bien connus chez les macroparasites, comme les helminthes par exemple (Anderson & May, 1991, Esch & Fernandez, 1994, Grenfell & Dobson, 1995, Poulin & Morand, 2004), ce n'est que récemment que les communautés de micro-organismes parasites, comme celles constituées par des virus ou des bactéries par exemple, ont commencé à susciter une attention croissante (Abu-Raddad *et al.*, 2006, Rohani *et al.*, 2003). Mais pourquoi donc s'intéresser à ces communautés de micro-organismes parasites, et quels intérêts peut-il y avoir, en terme de santé publique notamment, à développer ce genre de travaux scientifiques ?

L'une des premières personnalités scientifiques à s'être intéressée aux implications épidémiologiques des communautés de parasites a été le français d'origine croate Mirko Grmek, historien des sciences à l'École Pratique des Hautes Études à la Sorbonne. Il s'est intéressé, en particulier, à l'émergence du Virus de l'Immunodéficience Humaine, ou VIH qui est responsable du Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise (SIDA), dans les populations humaine (Grmek, 1989). C'est dans cet ouvrage, intitulé "Histoire du SIDA" (Grmek, 1989), qu'il a proposé le concept pertinent de pathocénose, terme soulignant que les espèces de parasites, notamment celles affectant l'Homme, sont interdépendantes entre elles et constituent ainsi des communautés (d'agents responsables) de maladies. Cette terminologie n'est d'ailleurs pas sans rappeler celle de biocénose introduite par Mobius pour définir une communauté d'organismes au sens écologique du terme. Pour Grmek, la fréquence et la distribution spatiale de chaque maladie dépendent, en plus de divers fac-

teurs intrinsèques au parasite lui-même, de la fréquence et de la distribution spatiale des autres maladies dans une aire géographique donnée. Cette idée est d'ailleurs directement influencée par les travaux sur la théorie de la biogéographie telle que l'ont initiée Mac Arthur et Wilson (MacArthur, 1972). Grmek a notamment postulé, sans toutefois jamais trouver d'échos favorables à cette thèse, que la découverte de la pénicilline et le développement consécutif de l'antibiothérapie, en diminuant la propagation des agents bactériens, avait permis d'ouvrir des "niches écologiques" pour les autres agents parasitaires, entraînant dès lors l'émergence de nouvelles maladies par exemple virales telles que le SIDA, qui seraient restées jusqu'à maintenant latentes. Nous n'entrerons pas ici dans le détail des travaux réalisés sur les communautés d'espèces composées exclusivement de macro-parasites tant la littérature est abondante sur ce sujet (Poulin & Morand, 2004). Nous préférons ici illustrer notre propos à l'aide d'exemples de communautés d'espèces composées principalement de micro-organismes pathogènes afin de bien souligner l'importance de ces communautés de parasites en terme de santé publique.

### 7.1.1 Le cas spécifique du VIH

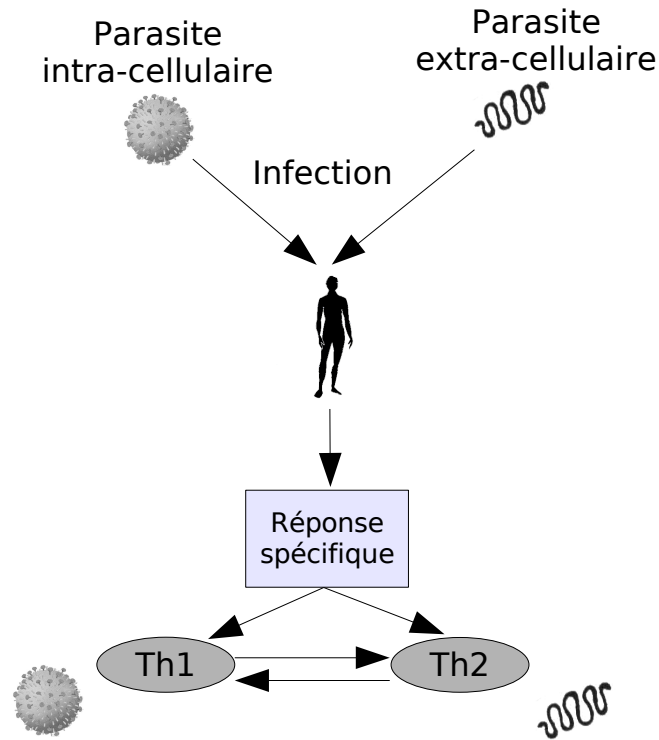
Les deux Virus de l'Immunodéficience Humaine, VIH-1 et VIH-2, ont la singularité d'affaiblir le système immunitaire de leur hôte, l'Homme en l'occurrence (Mayer & Pizer, 1983). Ainsi, en diminuant ses défenses immunitaires, ce virus peut permettre à d'autres agents pathogènes d'envahir plus facilement l'organisme hôte. Il est d'ailleurs important de noter que les personnes infectées par les virus responsable du SIDA décèdent toujours d'autres infections qui profitent de ce système immunitaire défaillant ; infections qui auraient d'ailleurs souvent été bénignes chez des sujets non infectés par le VIH. Ces infections sont nommées maladies opportunistes. Dans les régions du Monde où le VIH connaît une forte prévalence, comme en Afrique centrale et de l'est par exemple, les contaminations par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose, sont ainsi plus fréquentes à cause du système immunitaire déficient des individus hôtes (Crampin *et al.*, 2006). Un type d'interaction similaire a été montré dans le cas du paludisme en Afrique. L'association entre le VIH et *Plasmodium falciparum*, le protozoaire principal responsable du paludisme, a pour conséquence d'augmenter la prévalence des deux parasites dans la population humaine (Abu-Raddad *et al.*, 2006). En effet, en plus d'exercer une immuno-dépression chez l'individu hôte, augmentant par conséquent la susceptibilité des individus atteints par le SIDA au paludisme, la charge virale en VIH circulant chez les personnes infectées tend à augmenter lors des épisodes fébriles causés par le paludisme. Cette

interaction peut s'expliquer par des processus immunitaires complexes qui font appel à une production importante de cytokines au cours des phases fébriles liés au paludisme qui ont pour effet de stimuler la réplication virale. Ainsi, les épisodes fébriles de paludisme augmentant cette charge virale, la probabilité de transmission du VIH lors d'un contact avec un individu sain se trouve augmentée d'autant, élève donc la prévalence de personnes atteintes du SIDA dans la population hôte. Dans cet exemple dramatique du SIDA (plusieurs dizaines de millions de personnes en sont aujourd'hui atteintes principalement en Afrique, Mann *et al.* (1992)), les cas de co-infections VIH-*Plasmodium*, à bénéfices réciproques pour chacun des pathogènes, conduisent à des conséquences nombreuses en santé publique.

### 7.1.2 L'interaction par le système immunitaire hôte

L'exemple précédent du VIH nous a appris qu'à l'échelle intra-hôte, la présence de certaines espèces de parasites pouvaient faciliter la colonisation de l'organisme hôte par d'autres espèces de parasites. Néanmoins, le VIH n'est pas un cas isolé, loin de là. Citons par exemple les co-infections entre *Plasmodium falciparum* et les géohelminthes nématodes, une situation souvent rencontrée dans les zones inter-tropicales. Sans entrer dans le détail du système immunitaire des vertébrés, dont fait partie l'Homme, il existe deux grands types de lignes de défenses immunitaires (Sompayrac, 1999). La première, qui suffit dans 90% des situations pour éliminer un corps étranger qui se serait introduit dans l'hôte, peut être développée, par exemple, lors d'une infection par une particule de pollen comme par un organisme non-pathogène. Cette ligne de défense n'est donc pas spécifique. La seconde ligne de défense immunitaire est au contraire spécifique et elle est engagée pour éliminer un type d'agent pathogène en particulier. Dans cette ligne de défense immunitaire, deux voies principales immunitaires co-existent. La voie *Th1* cible les parasites intracellulaires, qui ont tendance à être des microparasites, comme les virus par exemple. La voie *Th2* concerne, quant à elle, les parasites extracellulaires, qui sont généralement des macroparasites comme par exemple les helminthes dans leur ensemble, et que nous connaissons plus communément sous les appellations de vers ronds (nématodes), de vers plats (douve du foie) ou encore de vers solitaire (cestodes). Il est important de noter que la distinction entre parasites intracellulaires et extra-cellulaires n'est, en réalité, pas aussi simple car certains parasites extra-cellulaires peuvent enclencher la voie *Th1*, tel que *P. falciparum* par exemple, et réciproquement. Ces deux voies *Th1* et *Th2* ne sont pas indépendantes entre elles. Par exemple, lorsqu'une première espèce de

parasite infecte l'organisme hôte en activant la voie *Th1*, l'activation de la voie *Th2* se retrouve diminuée d'autant, laissant donc le système immunitaire moins combatif contre les parasites extracellulaires (figure 7.1).



**Fig. 7.1 :** Schématisation du système immunitaire des vertébrés. Lors d'une infection par une espèce de parasite, deux types de ligne de défense immunitaire peuvent être déclenchées. La première ligne de défense n'est pas spécifique et suffit dans 90 % des cas (Sompayrac, 1999). Si cette ligne de défense se révèle insuffisante, la deuxième ligne de défense, spécifique celle-ci, est alors activée. Cette réponse immunitaire se décompose principalement en deux voies, *Th1* et *Th2*, ciblant chacune un type de parasite particulier, principalement les parasites intra-cellulaires et les parasites extra-cellulaires respectivement. Néanmoins, l'activation d'une voie particulière diminue d'autant l'activation de l'autre voie, induisant une compétition apparente entre les espèces de parasites infectant un même hôte.

C'est cette situation qui pourrait expliquer les interactions complexes que l'on observe entre *P. falciparum*, l'agent infectieux du paludisme, et les helminthes dans de très nombreuses zones tropicales (Nacher, 2001, 2002, 2004, 2006, Nacher *et al.*, 2001a,b,c, 2002). Lorsqu'un individu hôte est infecté par ces deux agents parasitaires, leur système immunitaire sera moins combatif à enrayer ces deux agents pathogènes, favorisant alors une augmentation de



la prévalence de ces deux maladies (Nacher *et al.*, 2001a). Néanmoins, la diminution de la réaction immunitaire consécutive aux co-infections n'a pas obligatoirement que des aspects négatifs pour les individus hôtes. En effet, pour le paludisme, l'infection par les vers ronds intestinaux, en diminuant la réaction immunitaire contre l'agent pathogène responsable du paludisme, permet de minimiser le nombre de cas de neuropaludisme, une forme très sévère de la maladie due à une réaction immunitaire excessive (Nacher, 2004). Ainsi, considérer les deux infections simultanément a conduit à des résultats qui ne pouvait pas être attendu en étudiant qu'un seul parasite. Ce résultat souligne bien que les espèces de parasites, que ce soit des virus, bactéries, protozoaires ou autres, sont entourés d'un écosystème qu'il est nécessaire de considérer pour la compréhension de ces agents pathogènes.

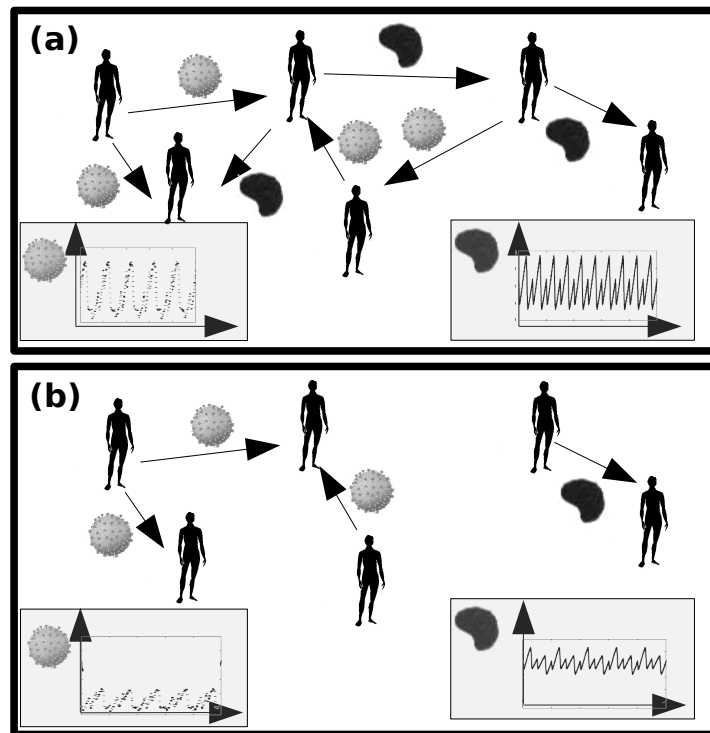
### 7.1.3 Compétition entre espèces de parasites pour leurs ressources

L'exemple du VIH, ainsi que celui des co-infections entre *Plasmodium falciparum* et les différentes espèces d'helminthes, nous apprennent que la présence de certains parasites peut permettre, à une échelle intra-hôte (individu), de modifier le processus de colonisation de cet organisme pour d'autres espèces de parasites. Mais les agents pathogènes peuvent aussi interférer entre eux à des échelles spatio-temporelles différentes (population). En effet, les interactions entre parasites peuvent aussi intervenir sur les dynamiques de population de chacun des parasites à l'échelle des populations humaines. Pour illustrer ce nouveau point, l'exemple le mieux étudié jusqu'à maintenant concerne les interférences dans les dynamiques de circulation du virus responsable de la rougeole et de celles de la bactérie causant la coqueluche dans les populations humaines. Ces deux infections infantiles affichent des caractéristiques de circulation générale similaires (notamment la même valeur de  $R_0$ ), mais les mécanismes de transmission sont quant à eux différents. En effet, la force de transmission de la bactérie responsable de la coqueluche est trois fois plus faible que celui du virus de la rougeole, mais sa période d'infectedité est aussi trois fois plus longue (Broutin *et al.*, 2007). Néanmoins, ces différences ne permettent pas d'expliquer pourquoi des épidémies majeures sont observées tous les deux ans pour la rougeole et tous les quatre ans dans le cas de la coqueluche, pour l'exemple de l'Angleterre (Rohani *et al.*, 1999). Cette différence dans les périodes d'épidémies n'était pas comprise jusqu'à récemment, d'autant que les modèles mathématiques tendaient à montrer que les deux maladies prises isolément présentaient un même cycle épidémique

d'une période de 2 ans dans les populations considérées (Rohani *et al.*, 2003). Une solution proposée afin d'expliquer ces différentes périodes d'épidémies de coqueluche et de rougeole chez les mêmes populations d'enfants a été d'introduire un délai de convalescence chez chacune des maladies (Rohani *et al.*, 2003). Ainsi, les enfants contaminés par l'un des deux agents pathogènes sont mis en quarantaine et ne peuvent ainsi pas être infectés par l'autre agent pathogène. Le retrait des individus contaminés par l'un des pathogènes, en privant l'autre pathogène d'individus susceptibles, provoque un allongement des cycles épidémiques de coqueluche à 4 ans à cause d'un manque de recrutement d'individus susceptibles (Figure 7.2). Parce que la force d'infection est plus importante pour la rougeole que pour la coqueluche, c'est par conséquent cette dernière maladie qui est le plus influencée par le manque d'individus susceptibles. C'est ainsi que la modélisation mathématique sur les interférences entre ces deux pathologies a permis de comprendre les observations faites dans les cycles épidémiques (Rohani *et al.*, 2003). Pour combien de maladies de telles interférences populationnelles ont-elles lieu ? Notre compréhension des maladies infectieuses, toujours développée sur une seule maladie extraite d'un contexte de communauté de parasites dans laquelle elle circule pourtant, n'est elle pas à reconsidérer aujourd'hui ? Les trois types d'interactions que nous avons illustrer à l'aide de différents exemples au cours de ce chapitre illustrent parfaitement que la compréhension d'un parasite, responsable d'une maladie, nécessite d'analyser la communauté d'agents pathogènes dans laquelle il circule.

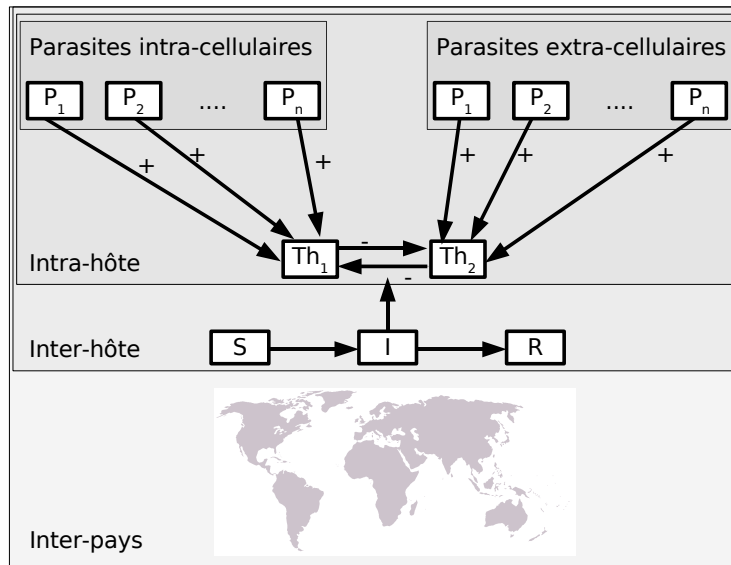
## 7.2 Les perspectives de recherche sur les interactions entre parasites

Ainsi, les espèces de parasites ne sont pas indépendantes entre elles, avec des implications chez l'hôte à l'échelle individuelle (immunité) et à l'échelle populationnelle (dynamique). Néanmoins, l'interaction des parasites par l'activation de voies contradictoires au sein du système immunitaire nous semble être la plus largement répandue. En effet, le cas du VIH est particulièrement singulier et l'interaction entre parasites par manque de recrutement de susceptibles est spécifique aux populations pouvant pratiquer des mesures de quarantaine. Dans le cadre des interactions par le système immunitaire de l'hôte, la présence d'une espèce de parasite peut donc permettre, ou au contraire contraindre, la propagation d'une autre espèce de parasite, ceci pour n'importe quel pathogène. Il est dès lors intéressant de se demander



**Fig. 7.2 :** Schématisation de l'interaction entre espèces de parasites au niveau populationnel. (a) Si les co-infections sont possibles entre deux espèces de parasites au sein d'un même hôte sans que ces deux parasites n'interagissent entre eux dans cet hôte, la dynamique de population de chaque parasite dépendra principalement des caractéristiques biologiques intrinsèques de chacun des parasites. (b) si les co-infections entre les espèces de parasites sont rendues impossibles au sein d'un même hôte, par exemple au travers d'un phénomène sociologique comme la mise en quarantaine des individus infectés, les dynamiques de populations de chaque espèce de parasite dépendra à la fois de ses caractéristiques ainsi que des propriétés biologiques de l'autre espèce de parasite.

qu'elle peut être l'influence de ce type d'interactions sur la distribution globale des maladies infectieuses (figure 7.3). C'est ce dont nous allons discuter maintenant et qui représente le coeur du projet scientifique proposé au NCEAS.



**Fig. 7.3 :** Conséquences à des échelles spatiales supérieures des interactions entre les parasites à l'échelle intra-hôte. La présence d'une espèce de parasite dans un hôte va modifier la réaction immunitaire qui a pu être déjà enclenchée pour d'autres espèces de parasites (échelle intra-hôte). Cette modification de la combativité de l'hôte contre certaines espèces de parasites présentes modifie la dynamique de population des espèces de parasites. Cette dynamique de population modifiée, la dispersion des parasites vers d'autres populations, hébergés par exemple dans des pays différents, va également être modifiée, modifiant ainsi la distribution mondiale des espèces de parasites. Il est important de noter que nous entendons par le terme "parasite intra-cellulaire" et "parasite extra-cellulaire" les parasites activant respectivement les voies immunitaires  $Th_1$  et  $Th_2$ . Ainsi, bien que *Plasmodium falciparum* soit un parasite extra-cellulaire, nous le considérons ici comme un parasite intra-cellulaire.

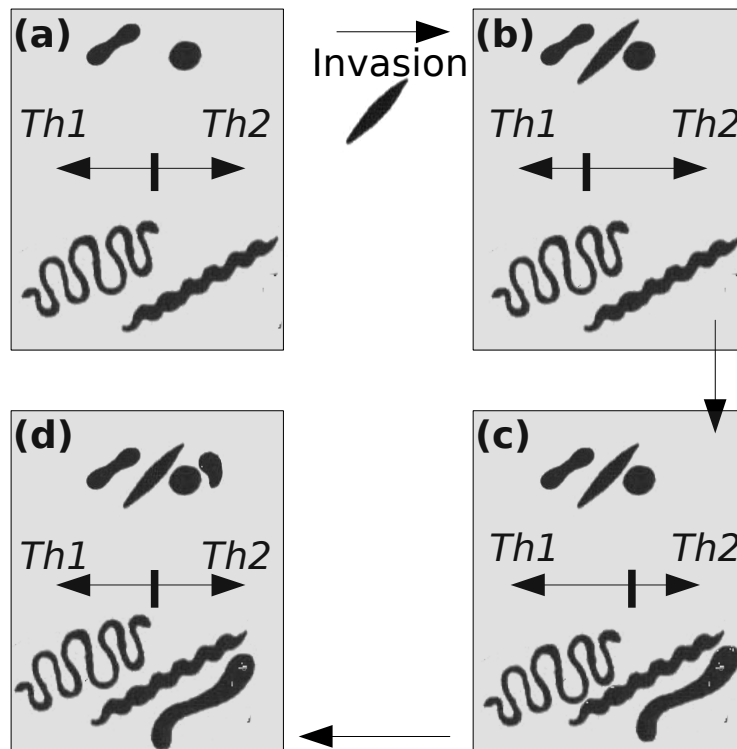
### 7.2.1 Analyse de l'équilibre entre les voies immunitaires dans les populations hôtes

Pour étudier l'impact de ces interactions sur la distribution globale des maladies infectieuses, il est nécessaire d'étudier l'équilibre entre les voies immunitaires dans les populations hôtes. Pour ce faire, une première approche pourrait être d'analyser si le nombre de parasites intra-cellulaires et extra-cellulaires est similaire dans des populations humaines différentes. Nous pouvons nous attendre à cette similarité si la communauté de parasites dans ces populations est arrivée à un état stable. En revanche, certaines populations,

notamment celles touchées par les maladies infectieuses émergentes, pourraient se trouver dans un état différent. Cet état pourrait afficher une plus grande activation d'une voie immunitaire plutôt qu'une autre dans la population hôte. Parce que ces pathogènes émergents sont apparus récemment, les populations hôtes hébergeant ces parasites pourraient ne pas encore avoir eu le temps de retrouver un équilibre entre les voies *Th1* et *Th2*. De plus, les populations touchées par des agent pathogènes émergents pourraient également permettre à d'autres pathogènes de profiter de ce déséquilibre du système immunitaire. Ce processus peut se répéter un certain nombre de fois jusqu'à ce que les deux voies immunitaires dans la population hôte atteignent à nouveau des niveaux similaires.

Pour illustrer ce propos, imaginons une population hôte hébergeant un nombre identique de parasite intra-cellulaires et extra-cellulaires. Lorsqu'un nouveau parasite est introduit dans cette population hôte, intra-cellulaire par exemple, le système immunitaire va augmenter l'activation de la voie *Th1*, conduisant à une diminution de la voie *Th2*. La voie *Th2* étant moins activée, des parasites extra-cellulaires vont pouvoir, à l'échelle de la population hôte, infecter un plus grand nombre d'individus hôtes. La voie *Th2* est donc renforcée à son tour, laissant de nouveau le champ libre aux parasites intra-cellulaires et ainsi de suite jusqu'à atteindre à nouveau l'état d'équilibre (figure 7.4). Il convient dans ce type d'étude de prendre en compte les quelques cas spécifiques comme le VIH qui peut, schématiquement, diminuer les deux voies immunitaires en même temps.

Ce processus reprend strictement la notion de pathocénose avancée par Grmek ainsi que l'explication qu'il a avancée pour l'émergence du SIDA dans les populations humaines (Grmek, 1989). En effet, si l'émergence de l'antibiothérapie a permis de diminuer l'abondance de certaines espèces de bactéries, cela a également eu pour conséquence de diminuer l'activation de la voie *Th1* dans les populations hôtes, permettant ainsi aux maladies causées par des parasites intra-cellulaires, comme les virus et les bactéries, d'émerger. Ce schéma a été partiellement validé grâce à la biogéographie des maladies infectieuses émergentes étudiée récemment par Jones et ses collaborateurs (Jones *et al.*, 2008). Leur analyse sur les pathogènes émergents a en effet montré, malgré une étude antérieure mettant en évidence une richesse de parasites non émergents maximale à l'équateur (Guernier *et al.*, 2004), que le "gradient latitudinal" sur les événements d'émergence des maladies infectieuses est située sur une latitude situé dans l'hémisphère Nord. De multiples explications ont été avancées par les auteurs de cette étude, comme les différents facteurs socio-économiques, environnementaux ou écologiques de ces régions touchées. Néanmoins, une autre explication avancée par ces mêmes auteurs s'est concentrée sur l'influence des méthodes de contrôle d'agents infectieux.



**Fig. 7.4 :** Exemple de retour à l'équilibre après l'émergence d'un agent pathogène dans une communauté d'espèces de parasites. (a) État initial composé de 2 espèces de parasites activant la voie Th1 (en haut) et de 2 espèces de parasites activant la voie Th2. (b) Après l'émergence d'une nouvelle espèce de parasite intra-cellulaire, un déséquilibre apparaît dans le système immunitaire en faveur de Th1. (c) Ce déséquilibre conduit à une meilleure prolifération des espèces de parasites activant la voie Th2, mettant le système immunitaire une nouvelle fois en déséquilibre, cette fois-ci en faveur de la voie Th2. (d) Ce déséquilibre va, avec le temps, s'estomper pour revenir à un état d'équilibre entre les voies Th1 et Th2. Il est important de noter que cet équilibre n'est pas forcément quantifié par la richesse spécifique des deux types de parasites, mais par l'intensité de l'activation des voies immunitaires de chaque espèce de parasite. De plus, il n'est pas forcément nécessaire d'invoquer l'introduction d'un nouveau parasite car même l'augmentation de densité d'une espèce de parasite peut conduire à ce type de déséquilibre du système immunitaire.

En effet, les auteurs insistent sur le fait que la résistance aux antibiotiques peut être fortement liée à l'émergence de ces maladies infectieuses. Ainsi, les agents pathogènes émergents sont plus souvent des bactéries car le moyen de les contrôler se révèle de moins en moins efficace. Néanmoins, comme nous l'avons décrit lors de la précédente section, ce schéma observé peut être du

tout simplement à une consommation plus importante d'antibiotiques dans les pays de l'hémisphère Nord qui conduit à un déséquilibre entre les voies *Th1* et *Th2* dans les populations hôtes. Il n'est donc pas forcément nécessaire d'invoquer la résistance aux antibiotiques pour expliquer ce schéma car, en diminuant l'abondance de certaines espèces de bactéries, de nouveaux agents parasitaires, principalement des bactéries donc mais également des virus et des protozoaires, trouvent un système moins axé sur la voie *Th1* facilitant l'occupation de ces niches écologiques laissées vacantes.

### 7.2.2 Pour une définition de “virulence communautaire”

Se pose alors la question de savoir si l'élimination de certaines espèces de parasites n'est pas préjudiciable sur le long terme pour la santé publique humaine. Nous avons déjà traité une partie de ce problème dans le chapitre 3 où nous montrions que certaines espèces de parasites, en limitant par exemple la propagation des espèces hôtes les plus abondantes, pouvait améliorer à long terme la résilience de la communauté d'espèces hôtes. Le propos est ici similaire. En effet, nous pouvons imaginer que certaines espèces de parasites très virulentes pour la population hôte voient leur abondance diminuée par la présence d'autres espèces de parasites au travers de la compétition indirecte engendrée entre elles au sein du système immunitaire hôte. C'est le cas par exemple entre *Plasmodium falciparum*, l'agent responsable du paludisme, et certaines espèces d'helminthes (Nacher, 2004). Il devient alors intéressant de se demander si certaines politiques de contrôle de maladies infectieuses qui, en réduisant l'abondance de certaines espèces de parasites, peuvent avoir comme effet indésirables d'augmenter l'abondance d'espèces de parasites plus virulentes. En d'autres termes, cela est-il vraiment protecteur de vouloir diminuer l'effet d'une infection, sachant que cette diminution peut engendrer l'augmentation de l'abondance d'autres parasites plus virulents dans la population hôte? Pour quantifier l'impact subi par une communauté d'espèces de parasite sur une population hôte, il convient alors de déterminer une “virulence communautaire” qui estimerait le coût infligé par toutes les espèces de parasites hébergées par la population hôte. Nous pourrions alors estimer si une politique de contrôle d'un agent pathogène n'augmenterait pas les effets morbides infligés aux populations humaines.

# Quatrième partie

## Conclusion





# Chapitre 8

## Conclusion

Les maladies infectieuses, et plus particulièrement celles considérées comme émergentes ou ré-émergentes, représentent aujourd'hui un problème de santé publique majeur (Morens *et al.*, 2004). Ces infections proviennent majoritairement de la faune sauvage ou domestique (Daszak *et al.*, 2001, Taylor *et al.*, 2001) et accomplissent leur cycle biologique chez plusieurs espèces hôtes (Woolhouse *et al.*, 2005). Ce constat souligne l'importance de ces différentes espèces hôtes, et plus généralement de tout l'écosystème des parasites, dans la transmission des agents parasitaires (Allan *et al.*, 2003, Aron & Patz, 2001, Morse, 1995, Ostfeld & Keesing, 2000b). Comprendre les liens qui unissent les écosystèmes, leur structure spatiale, les espèces hôtes et parasites qui les composent, apparaît aujourd'hui de première importance.

### 8.1 Les principaux résultats de cette thèse

Comprendre l'influence de la composante écologique des espèces animales présentes dans les communautés sur la transmission d'agents infectieux a représenté le coeur de notre travail de thèse. Une première partie a été consacrée à la compréhension de la contrainte exercée par la structure des communautés d'espèces hôtes sur les mécanismes de transmission des parasites. Pour cela, nous avons, pour la première fois, appliqué les concepts issus de l'écologie des communautés à l'épidémiologie. En considérant des structures de communautés réalistes, nous avons mis en avant les limites des théories actuelles sur le rôle de la richesse spécifique dans la transmission d'agents pathogènes. Plus précisément, la très grande variabilité de richesse spécifique en vecteurs et en réservoirs, même si beaucoup d'entre elles sont faiblement susceptibles de devenir infectieuses, peut conduire à des situations

épidémiologiques locales très variées. De plus, nous avons montré que la structure de ces communautés d'espèces hôtes pouvait permettre de reproduire, de façon qualitative, les schémas de transmission observés pour différentes infections comme les gripes aviaires ou la fièvre du Nil occidental dans des zones géographiques différentes (Chapitre 2).

Nous nous sommes ensuite intéressés à comprendre l'influence des réseaux écologiques présents dans les communautés d'espèces hôtes dans la transmission d'un parasite. Il était d'ores-et-déjà connu que les parasites pouvaient modifier les relations écologiques impliquées entre les espèces hôtes (Collinge & Ray, 2006). Nous avons, pour notre part, étudié, à l'aide de l'exemple de la transmission de *Mycobacterium ulcerans* dans les communautés aquatiques, comment ces réseaux écologiques pouvaient à leur tour modifier la transmission d'un parasite (Chapitre 3). Nous avons ainsi mis en évidence que la complexité des liens qui relient les espèces hôtes entre elles peut donner lieu à une transmission du parasite moins sensible aux perturbations extérieures. Nous avons de plus montré que certaines espèces hôtes, comme le taxon des vers *Oligochaeta* dans le cas de la transmission de *M. ulcerans*, pouvaient jouer un rôle d'espèces "clés de voûte" en assurant un rôle central dans la transmission du parasite dans les écosystèmes aquatiques.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence des traits d'histoire de vie hôtes sur l'intensité de la transmission d'un agent parasitaire en étudiant l'exemple du virus du Nil occidental aux États-Unis (Chapitre 4). Après avoir extrait de nos modèles la composante génétique de la transmission du virus, nous avons analysé l'influence de l'écologie des différentes espèces d'oiseaux pouvant transmettre cet agent pathogène. Nous avons montré que certains traits d'histoire de vie, ceux en particulier qui participent le plus dans l'exposition des oiseaux aux moustiques infectés, entraîne une augmentation de la séroprévalence chez ces mêmes espèces aviaires. La séroprévalence de ces espèces est également plus importante chez celles qui offrent une moins bonne protection physique contre les moustiques infectés, comme par exemple les espèces d'oiseaux dont les individus naissent nidifuges, ou encore celles qui naissent immunisées au moment de l'émergence de moustiques infectés.

Nous avons consacré la deuxième partie de ce travail de thèse à étudier l'influence de la distribution spatiale des espèces hôtes dans la transmission d'une espèce de parasite à transmission vectorielle. Nous avons alors développé un modèle individu centré le plus générique possible pour l'adapter à ce type d'infection (Chapitre 5). En effet, les agents pathogènes à transmission vectorielle, particulièrement ceux possédant un large spectre d'hôtes dans un environnement hétérogène, n'ont jamais fait l'objet d'une modélisation mathématique de référence. Les modèles épidémiologiques classiques (les modèles *SIR*) ne peuvent être appliqués qu'au prix de simplifica-

tions très importantes. Le modèle générique développé au cours de ce travail de thèse peut être utilisé aussi bien pour des besoins pratiques, en se focalisant sur une maladie particulière dans une zone géographique particulière en intégrant, par exemple, les données provenant d'un Système d'Informations Géographiques, que pour des aspects plus fondamentaux pour comprendre, par exemple, l'influence du contexte spatial dans la transmission des maladies vectorielles.

L'étude théorique de ce modèle spatial, appliqué dans un contexte d'écologie des communautés, nous a permis de mettre en évidence que l'anthropisation des milieux, comme dans le cas d'une urbanisation ou de la pratique d'une agriculture intensive, peut entraîner à une faible prédictibilité spatio-temporelle des agents pathogènes (Chapitre 6). Ce phénomène est encore amplifié si ces agents pathogènes circulent dans des communautés riches en espèces hôtes, aussi bien en vecteurs qu'en réservoirs. Ce résultat entraîne deux remarques essentielles. Premièrement, les systèmes de surveillance passive peuvent ne pas "capturer" de manière suffisante la transmission spatiale d'un parasite si l'environnement est fortement anthropisé ou que la richesse spécifique des communautés de vecteurs et de réservoirs est importante. Le deuxième intérêt souligne les dangers de procéder à un type de contrôle, comme la zooprophyllaxie, car il peut conduire, certes à une transmission diminuée de l'agent pathogène, mais également provoquer une transmission plus imprédictible de ce dernier.

Nous avons enfin discuté des interactions entre les espèces de parasites, et plus spécifiquement celles qui concernent des pathogènes humains, et de leurs conséquences en terme de santé publique (Chapitre 7). Nous avons, en particulier, souligné l'importance d'analyser une "virulence communautaire". Cette notion définit un indicateur de virulence de l'ensemble de la communauté de parasites. Il serait possible de quantifier les réels bénéfices sur la santé publique humaine du contrôle d'un agent pathogène, ce qui éviterait des effets indésirables comme l'augmentation de la prévalence d'un autre parasite plus virulent.

## **8.2 Prise en compte de la complexité des systèmes épidémiologiques**

Au terme de cette thèse, nous avons souligné que la transmission des maladies infectieuses de la faune sauvage peut être modulée par la structure des communautés d'espèces hôtes. Les pathogènes strictement humains peuvent également voir leur transmission altérée suite aux interactions entre

les différentes espèces de parasites. Ces mécanismes interactifs peuvent opérer aussi bien à une échelle intra-hôte qu'à celle plus populationnelle. La conclusion principale de ce travail de thèse réside dans le fait que ces systèmes épidémiologiques sont extrêmement complexes et qu'il est nécessaire de les considérer de manière globale.

### 8.2.1 Comment prendre en compte cette complexité

Pour les maladies de la faune sauvage, à quelques rares exceptions près, les études aussi bien expérimentales que celles basées sur des observations de terrain ne s'intéressent qu'à la transmission du parasite chez l'espèce la plus susceptible à devenir infectieuse, et ce de façon quantitative et précise. De plus, la plupart des études se concentrant sur ces infections le font d'un point de vue anthropo-centrique en s'intéressant à la possible transmission à l'homme de l'agent pathogène, quitte à occulter une partie importante de l'écosystème général du parasite.

Néanmoins, au cours de ce travail, nous avons montré que les autres espèces, hôtes ou parasites, ainsi que leur distribution spatiale, pouvaient modifier dans des proportions importantes la transmission d'un agent pathogène. C'est en contraste avec cette épidémiologie "cartésienne", c'est-à-dire qui segmentent les différentes parties du système épidémiologique, que nous avons proposé une nouvelle approche considérant l'écosystème des parasites dans leur ensemble. C'est ce que nous définissons ici dans cette thèse l'épidémiologie des communautés. L'approche pour laquelle nous avons optée durant ce travail, ainsi que les résultats qui en découlent, suggère qu'il serait plus pertinent de prendre en compte la plus grande partie possible de l'écosystème du parasite, même de façon qualitative, afin d'élargir notre compréhension de ces systèmes. Ceci nécessiterait de compléter les études expérimentales et de terrains actuelles par une compréhension synthétique de la transmission, qualitative cette fois, des parasites.

Le principal objectif de l'approche que nous préconisons cet angle de recherche repose sur une compréhension des mécanismes principaux impliqués dans un système épidémiologique. Nous pensons par exemple qu'il serait plus profitable d'essayer de détecter des seuils, ou des schémas, dans ces systèmes lesquels peuvent être important dans la transmission des agents pathogènes. Cette approche, s'intéressant fondamentalement aux "schémas" observés plutôt qu'à une compréhension précise et quantitative des différents sous-systèmes, est celle qui prônée dans les sciences de la complexité (Benkirane, 2002). C'est ce type d'approche que nous avons tenté de développer dans ce travail. Il nous semble qu'une telle démarche épistémologique manque

aujourd'hui en épidémiologie.

## 8.3 Perspectives

Les perspectives de ce travail de thèse sont multiples. Nous pouvons identifier trois suites qui pourraient être données à cette première ébauche. La première concerne les recherches à développer pour approfondir la compréhension du rôle de l'écosystème des parasites dans leur transmission. La deuxième perspective consiste à étudier les influences réciproques entre ces principales composantes et les espèces de parasites. Enfin, la troisième perspective concerne l'utilisation des sciences de la complexité dans l'identification des structures spatio-temporelles des infections de la faune sauvage, ceci afin de pouvoir les contrôler le plus efficacement possible.

### 8.3.1 Approfondir l'étude de l'influence de chacune des composantes de l'écosystème des parasites

#### Communauté d'espèces hôtes : Approche dynamique

Il serait, tout d'abord, intéressant d'approfondir notre étude portant sur la transmission d'un agent parasitaire dans une communauté d'espèces hôtes, et pour laquelle les tailles de population des différentes espèces ne seraient pas constantes. Cet aspect, que nous avons dans notre travail volontairement omis d'analyser pour des raisons de temps et de cohérence du travail de thèse, pourrait permettre d'expliquer les différents cycles épidémiques observés chez les différentes espèces hôtes de ces parasites.

#### Réseaux écologiques entre espèces hôtes : Approche dynamique

Nous pouvons supposer que la transmission des espèces de parasites dans les réseaux écologiques est loin d'être spécifique au cas de *Mycobacterium ulcerans*. Bien que le parasitisme ait souvent été occulté dans l'analyse des réseaux écologiques, de plus en plus d'évidences souligne qu'ils en représentent une part non négligeable (Lafferty *et al.*, 2006). Il serait donc particulièrement pertinent de coupler les données existantes concernant le rôle des parasites dans les réseaux écologiques avec des modèles dynamiques épidémiologiques (comme dans le chapitre 3), et ce afin d'identifier les principaux mécanismes

de transmission de ces agents parasitaires.

### **Traits d'histoire de vie hôtes : Approche vectorielle**

Dans notre étude sur le virus du Nil occidental, la mise en évidence de l'influence de certains traits d'histoire de vie hôtes sur la transmission de ce pathogène aux États-Unis a été possible parce que son niveau de transmission est suffisamment fort pour qu'un tel signal statistique soit observé. En revanche, dans la situation d'un niveau de transmission plus faible, comme en Camargue par exemple, les traits d'histoire de vie des espèces réservoirs doivent être analysés de paire avec ceux des vecteurs afin d'identifier les traits d'histoire de vie hôtes, vecteurs et réservoirs, qui paraissent s'avérer cruciaux dans la transmission d'un parasite.

### **8.3.2 Prendre en compte l'ensemble les influences réciproques entre l'écosystème et les parasites**

#### **Influence réciproque entre la structure des communautés d'hôtes et les parasites**

La prise en compte de l'influence réciproque entre la structure des communautés d'espèces hôtes et la transmission des parasites s'est montré cruciale pour comprendre les mécanismes sous-jacents à l'organisation des communautés d'hôtes, notamment chez les pathogènes de végétaux. Ces études ont donné lieu à la célèbre hypothèse dite de "Janzen-Connell" qui prédit que la présence d'ennemis naturels (c'est-à-dire toutes les espèces capables d'intervenir sur l'abondance des espèces hôtes) garantit le maintien d'une richesse spécifique plus élevée de la communauté végétale (Connell, 1971, Janzen, 1970). Néanmoins, ces interactions réciproques ont la plupart du temps été analysé sous l'angle de la structure des communautés d'hôtes (Grace & Tilman, 1990, Tilman & Pacala, 1993), et pratiquement jamais du point de vue de la transmission d'une espèce de parasite (mais voir Bradley *et al.*, 2003). Il serait alors particulièrement intéressant d'analyser cette influence réciproque sur la transmission, plus particulièrement chez les pathogènes de végétaux car ils offrent des possibilités d'expérimentations impossibles à concevoir avec des pathogènes d'animaux ou d'humains.

## **Influence réciproque entre les traits d'histoire de vie hôtes et la transmission des parasites**

Si les traits d'histoire de vie hôtes modifient la transmission des parasites, la réciproque peut également être vraie. Il est connu de longue date que les espèces de parasites peuvent "manipuler" leurs hôtes afin d'optimiser leur transmission (Thomas *et al.*, 2007). Récemment, une nouvelle hypothèse a vu le jour concernant la manipulation parasitaire. Il est, en effet, connu qu'une grande majorité d'espèces hôtes, lorsqu'elles sont infectées par une espèce de parasite, enclenchent une "réponse compensatoire" permettant de diminuer sur le long terme la virulence infligée par le parasite. Cette réponse compensatoire s'exprime au travers d'un trait d'histoire de vie qui n'est pas présent sans l'infection. Par conséquent, si les traits d'histoire de vie hôtes peuvent favoriser une meilleure transmission de l'agent parasitaire, ce parasite peut à son tour manipuler son hôte pour qu'il présente les meilleurs traits d'histoire de vie pour sa propre transmission (Annexe F). Cette hypothèse élégante nécessite néanmoins aujourd'hui de recevoir plus d'évidences expérimentales.

### **8.3.3 La structure spatio-temporelle des maladies de la faune sauvage**

Dans un contexte spatial, il serait particulièrement intéressant de rechercher, comme cela a déjà été fait pour certaines maladies infantiles telles que la rougeole ou la coqueluche par exemple, l'existence d'une structure spatio-temporelle dans la transmission des infections de la faune sauvage. Comme nous l'avons écrit au cours de ce mémoire de thèse, la dynamique spatio-temporelle des infections de la faune sauvage a rarement été prise en compte. Ceci a été principalement du (i) au manque de modèle approprié, et (ii) à la complexité même de ce type de système. Néanmoins, le modèle individu-centré que nous avons développé serait à même d'être utilisé pour analyser ce type de structure. Les sciences de la complexité, et plus particulièrement le concept d'hyper-structure discuté au cours du chapitre 6 (Baas, 1994), pourrait alors permettre de détecter ces structures spatio-temporelles, et ainsi permettre d'envisager d'autres formes de contrôle moins invasives de ces infections.





# Bibliographie

- (2004). The world health report 2004. Tech. rep., World Health Organization, Genève.
- Abu-Raddad, L.J., Patnaik, P. & Kublin, J.G. (2006). Dual infection with hiv and malaria fuels the spread of both diseases in sub-saharan africa. *Science*, 314, 1603–1606.
- Albert, R. & Barabasi, A.L. (2002). Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of Modern Physics*, 74, 47–97.
- Allan, B.F., Keesing, F. & Ostfeld, R.S. (2003). Effect of forest fragmentation on lyme disease risk. *Conservation Biology*, 17, 267–272.
- Allison, A.B., Mead, D.G., Gibbs, S.E.J., Hoffman, D.M. & Stallknecht, D.E. (2004). West nile virus viremia in wild rock pigeons. *Emerging Infectious Diseases*, 10, 2252–2255.
- Amerasinghe, F.P. & Ariyasena, T.G. (1991). Survey of adult mosquitoes (Diptera : Culicidae) during irrigation development in the Mahaweli project, Sri-Lanka. *Journal of Medical Entomology*, 28, 387–393.
- Anderson, C. & Franks, N.R. (2001). Teams in animal societies. *Behavioral Ecology*, 12(5), 534–540.
- Anderson, R.M. & May, R.M. (1986). The invasion, persistence and spread of infectious diseases within animal and plant communities. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 314, 533–70.
- Anderson, R.M. & May, R.M. (1991). *Infectious diseases of humans : Dynamics and control*. Oxford Science Publications.
- Aron, J.L. & Patz, J.A. (eds.) (2001). *Ecosystem change and public health : a global perspective*. John Hopkins University Press.

- Baas, N. (1994). *Artificial Life III*, Santa Fe, chap. Emergence, hierarchies and hyperstructures, pp. 515–537.
- Baitchman, E.J., Tlusty, M.F. & Murphy, H.W. (2007). Passive transfer of maternal antibodies to West Nile virus in flamingo chicks (*Phoenicopterus chilensis* and *Phoenicopterus ruber ruber*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 38, 337–340.
- Balança, G. & Hars, J. (2004). Bird reservoirs and indicators of the West Nile fever in France. *Game and Wildlife Science*, 21, 539–551.
- Balenghien, T. (2006). *De l'identification des vecteurs du virus West Nile à la modélisation du risque d'infection dans le sud de la France*. Thèse de doctorat, Université de Grenoble.
- Barabasi, A.L. & Albert, R. (1999). Emergence of scaling in random networks. *Science*, 286, 509–512.
- Barabasi, A.L. & Bonabeau, E. (2003). Scale-free networks. *Scientific American*, 288(5), 50–59.
- Beigel, J., Farrar, J., Han, A., Hayden, F., Hyer, R., de Jong, M., Lochindarat, S., Nguyen, T., Nicoll, T.N.T.T.A., Touch, S., Yuen, K. & of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5., W.C. (2005). Avian influenza a (h5n1) infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 29, 1374–1385.
- Bell, G. (2001). Neutral macroecology. *Science*, 293, 2413–2418.
- Benbow, M.E., Williamson, H., Kimbirauskas, R., McIntosh, M.D., Kolar, R., Quaye, C., Akpabey, M.F., Boakye, D., Small, P. & R. W. Merritt B.S. M.S., P. (2008). A large-scale field study on aquatic invertebrates associated with buruli ulcer disease : Are biting water bugs likely vectors? *Emerging Infectious Diseases*, In press.
- Benkirane, R. (ed.) (2002). *La complexité, vertiges et promesses*. Le Pommier, Paris.
- Berge, C. (1958). *Théorie des graphes et ses applications*. Dunod, Paris.
- Bernard, K.A., Maffei, J.G., Jones, S.A., Kauffman, E.B., Ebel, G., Dupuis, A.P., Ngo, K.A., Nicholas, D.C., Young, D.M., Shi, P.Y., Kulasekera, V.L., Eidson, M., White, D.J., Stone, W.B., Kramer, L.D. & Team, N.Y.S.W.N.V.S. (2001). West nile virus infection in birds and mosquitoes, new york state, 2000. *Emerging Infectious Diseases*, 7, 679–685.

- Björnstad, O.N., Finkenstadt, B.F. & Grenfell, B.T. (2002). Dynamics of measles epidemics estimating scaling of transmission rates using a time series SIR model. *Ecological Monographs*, 72, 169–184.
- Björnstad, O.N. & Grenfell, B.T. (2001). Noisy clockwork : time series analysis of population fluctuations in animals. *Science*, 293, 638–643.
- Björnstad, O.N., Ims, R.A. & Lambin, X. (1999). Spatial population dynamics : Analyzing patterns and processes of population synchrony. *Trends in Ecology and Evolution*, 14, 427–432.
- Blackmore, C.G.M., Stark, L.M., Jeter, W.C., Oliveri, R.L., Brooks, R.G., Conti, L.A. & Wiersma, S.T. (2003). Surveillance results from the first west Nile virus transmission season in Florida, 2001. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 69, 141–150.
- Blondel, J. (1997). *Biogéographie : Approche écologique et évolutive*. Masson.
- Bowers, R.G. & Turner, J. (1997). Community structure and the interplay between interspecific infection and competition. *Journal of Theoretical Biology*, 187, 95–109.
- Bradley, J.D., Gilbert, G.S. & Parker, I.M. (2003). Susceptibility of clover species to fungal infection : the interaction of leaf surface traits and environment. *American Journal of Botany*, 90, 857–864.
- Brou, T., Broutin, H., Elguero, E., Asse, H. & Guégan, J.F. (2008). Landscape diversity related to Buruli ulcer disease in Côte d’Ivoire. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, En seconde évaluation.
- Broutin, H., Elguero, E., Simondon, F. & Guégan, J.F. (2004). Spatial dynamics of pertussis in a small region of Senegal. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences*, 271, 2091–2098.
- Broutin, H., Mantilla-Berniers, N. & Rohani, P. (2007). *Encyclopedia of infectious diseases*, Wiley and Sons, chap. Ecology of infectious diseases : an example with two vaccine-preventable infectious diseases.
- Brown, J.H., West, G.B. & Enquist, B.J. (1997). *Scaling in biology*, Santa Fe, chap. Scaling in biology : Patterns and processes, causes and consequences, pp. 1–24.
- Bruce-Chwatt, L.J. (1985). *Essential Malariology. Second edition*. London : Heinemann.

- Causey, D., Trimble, J., Hallwachs, W., Brooks, D. & Janzen, D. (2003). Migratory birds and the spread of West Nile. *Science*, 299, 821.
- Cazelles, B. & Stone, L. (2003). Detection of imperfect population synchrony in an uncertain world. *Journal of Animal Ecology*, 72, 953–968.
- Ceballos, G. & Elrich, P.R. (2006). Global mammal distributions, biodiversity hotspots, and conservation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103, 19374–19379.
- Charnov, E. (1986). *Life History invariants*. Oxford University Press.
- Chevenet, F., Brun, C., Banuls, A.L., Jacq, B. & Christen, R. (2006). Treedyn : towards dynamic graphics and annotations for analyses of trees. *BMC Bioinformatics*, 7, 439.
- Choisy, M., Brown, S.P., Lafferty, K.D. & Thomas, F. (2003). Evolution of trophic transmission in parasites : why add intermediate hosts ? *American Naturalist*, 162, 172–181.
- Codeço, C. (2001). Endemic and epidemic dynamics of cholera : the role of the aquatic reservoir. *BMC Infectious Diseases*, 1, 1.
- Cody, M.L. & Diamond, J.M. (eds.) (1975). *Ecology and Evolution of Communities*. Harvard University Press.
- Cohen, J.E., Jonsson, T. & Carpenter, S.R. (2003). Ecological community description using the food web, species abundance, and body size. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 100, 1781–1786.
- Colizza, V., Barrat, A., Barthélemy, M. & Vespignani, A. (2006a). The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103(7), 2015–2020.
- Colizza, V., Barrat, A., Bathélemy, M. & Vespignani, A. (2006b). The modeling of global epidemics : Stochastic dynamics and predictability. *Bulletin of Mathematical Biology*, 68, 1893–1921.
- Collinge, S.H. & Ray, C. (eds.) (2006). *Disease ecology : Community structure and pathogen dynamics*. Oxford University Press.
- Combes, C. (2001). *L'art d'être parasite*. Flammarion, Paris.

- Combes, C. (2002). *Interactions durables, Écologie et évolution du parasitisme*. Dunod.
- Connell, J.H. (1971). *Dynamics of populations*, Pudoc, Wageningen, The Netherlands, chap. On the role of natural enemies in preventing competitive exclusion in some marine animals and in rain forest trees, pp. 298–312.
- Cosivi, O., Grange, J.M., Daborn, C.J., Raviglione, M.C., Fujikura, T., Cousins, D., Robinson, R.A., Huchzermeyer, H.F.A.K., de Kantor, I. & Meslin, F.X. (1998). Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerging Infectious Diseases*, 4, 59–70.
- Cox, N.J. & Subbarao, K. (2000). Global epidemiology of influenza : past and present. *Annual Review of Medicine*, 51, 407–421.
- Crampin, A.C., Glynn, J.R., Traore, H., Yates, M.D., Mwaungulu, L., Mwenebabu, M., Chaguluka, S.D., Floyd, S., Drobniewski, F. & Fine, P.E.M. (2006). Tuberculosis transmission attributable to close contacts and HIV status, Malawi. *Emerging Infectious Diseases*, 12, 729–735.
- Darmon, P. (1986). *La longue traque de la variole. Les pionniers de la médecine préventive*. Perrin, Paris.
- Darrow, W. (1991). *AIDS and the Social Sciences : Common Threads*, The University Press of Kentucky, chap. Socioepidemiologic responses to an Epidemics, pp. 82–89.
- Darwin, M. (1859). *De l'origine des espèces*. John Murray, Londres.
- Daszak, P., Cunningham, A.A. & Hyatt, A.D. (2000). Emerging infectious diseases of wildlife—threats to biodiversity and human health. *Science*, 287, 443–449.
- Daszak, P., Cunningham, A.A. & Hyatt, A.D. (2001). Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife. *Acta Tropica*, 78, 103–116.
- Deegan, C.S., Burns, J.E., Huguenin, M., Steinhaus, E.Y., Panella, N.A., Beckett, S. & Komar, N. (2005). Sentinel pigeon surveillance for West Nile virus by using lard-can traps at differing elevations and canopy cover classes. *Journal of Medical Entomology*, 42, 1039–1044.
- Diamond, J. (2006). *Effondrement : Comment les sociétés décident de leur disparition ou de leur survie*. Gallimard.

- Diekmann, O., Heesterbeek, J.A. & Metz, J.A. (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.
- Diekmann, O. & Heesterbeek, J.A.P. (2000). *Mathematical epidemiology of infectious diseases : Model Building, analysis and interpretation*. Wiley, New-York.
- Dobson, A.P. (2004). Population dynamics of pathogens with multiple host species. *American Naturalist*, 164 Suppl 5, S64–S78.
- Dobson, A.P. & Carper, E.R. (1996). Infectious diseases and human population history. *Bioscience*, 46, 115–126.
- Dobson, A.P. & Hudson, P.J. (1986). Parasites, disease and the structure of ecological communities. *Trends in Ecology and Evolution*, 1, 11–15.
- Dobson, A.P. & Meagher, M. (1996). The population dynamics of brucellosis in the Yellowstone national park. *Ecology*, 77, 1026–1036.
- Dunne, J.A. (2005). *The network structure of food webs*, Oxford University Press, chap. 2, pp. 27–86.
- Earn, D.J., Rohani, P., Bolker, B.M. & Grenfell, B.T. (2000). A simple model for complex dynamical transitions in epidemics. *Science*, 287, 667–70.
- Earn, D.J., Rohani, P. & Grenfell, B.T. (1998). Persistence, chaos and synchrony in ecology and epidemiology. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences*, 265, 7–10.
- Economou, E.P., Kerkhoff, A.J. & Enquist, B.J. (2005). Allometric growth, life-history invariants and population energetics. *Ecology Letters*, 8, 353–360.
- Eddyani, M., Ofori-Adjei, D., Teugles, G., Weirtd, D.D., Boakye, D., Meyers, W.M. & Portaels, F. (2004). Potential role for fish in transmission of *Mycobacterium ulcerans* disease (Buruli ulcer) : an environmental study. *Applied and Environmental Microbiology*, 70, 5679–5681.
- Elton, C.S. (1927). *Animal Ecology*. Sidgwick and Jackson, London.
- Enquist, B.J., Economou, E.P., Huxman, T.E., Allen, A.P., Ignace, D.D. & Gillooly, J.F. (2003). Scaling metabolism from organisms to ecosystems. *Nature*, 423, 639–642.

- Epstein, P.R., Diaz, H.F., Elias, S., Grabherr, G., Graham, N.E., Martens, W.J., Mosley-Thompson, E. & Susskind, J. (1998). Biological and physical signs of climate change : Focus on mosquito-borne diseases. *Bulletin of the American Meteorology survey*, pp. 409–417.
- Esch, G.W. & Fernandez, J.C. (1994). Snail-trematode interactions and parasite community dynamics in aquatic systems : A review. *American Midland Naturalist*, 131(2), 209–237.
- Eubank, S., Guclu, H., Kumar, V.S.A., Marathe, M.V., Srinivasan, A., Toroczkai, Z. & Wang, N. (2004). Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature*, 429, 180–184.
- Ezenwa, V.O., Godsey, M.S., King, R.J. & Guptill, S.C. (2006). Avian diversity and West Nile virus : testing associations between biodiversity and infectious disease risk. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences*, 273, 109–117.
- Farfán-Ale, J.A., Blitvich, B.J., Marlenee, N.L., Loroño-Pino, M.A., Puerto-Manzano, F., García-Rejón, J.E., Rosado-Paredes, E.P., Flores-Flores, L.F., Ortega-Salazar, A., Chávez-Medina, J., Cremieux-Grimaldi, J.C., Correa-Morales, F., Hernández-Gaona, G., Méndez-Galván, J.F. & Beaty, B.J. (2006). Antibodies to West Nile virus in asymptomatic mammals, birds, and reptiles in the Yucatan peninsula of Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74, 908–914.
- Ferguson, N.M., Cummings, D.A.T., Cauchemez, S., Fraser, C., Riley, S., Meeyai, A., Iamsirithaworn, S. & Burke, D.S. (2005). Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, 437, 209–214.
- Fisher, R.A., Corbet, A.S. & Williams, C.B. (1943). The relation between the number of species and the number of individuals in a random sample of an animal population. *Journal of Animal Ecology*, 12, 42–58.
- Fouchier, R.A.M., Olsen, B., Bestebroer, T.M., Herfst, S., van der Kemp, L., Rimmelzwaan, G.F. & Osterhaus, A.D.M.E. (2003). Influenza A virus surveillance in wild birds in northern Europe in 1999 and 2000. *Avian Diseases*, 47, 857–860.
- Freier, J.E. & Rosen, L. (1987). Vertical transmission of dengue viruses by mosquitoes of the *Aedes scutellaris* group. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 37, 640–647.



- Galvani, A.P. & May, R.M. (2005). Epidemiology : dimensions of superspreading. *Nature*, 438, 293–295.
- Garamszegi, L.Z. & Møller, A.P. (2007). Prevalence of avian influenza and host ecology. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences*, 274, 2003–2012.
- Gascuel, O. (ed.) (2005). *Mathematics of Evolution and Phylogeny*. Oxford University Press.
- Girvan, M., Callaway, D.S., Newman, M.E.J. & Strogatz, S.H. (2002). Simple model of epidemics with pathogen mutation. *Physical Review E*, 65, 031915.
- Gleick, J. (1988). *Chaos. Making a new science*. Penguin, London.
- Goddard, L.B., Roth, A.E., Reisen, W.K. & Scott, T.W. (2002). Vector competence of California mosquitoes for West Nile virus. *Emerging Infectious Diseases*, 8, 1385–1391.
- Godsey, M.S., Blackmore, M.S., Panella, N.A., Burkhalter, K., Gottfried, K., Halsey, L.A., Rutledge, R., Langevin, S.A., Gates, R., Lamonte, K.M., Lambert, A., Lanciotti, R.S., Blackmore, C.G.M., Loyless, T., Stark, L., Oliveri, R., Conti, L. & Komar, N. (2005). West Nile virus epizootiology in the southeastern United States, 2001. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 5, 82–89.
- Gould, L.H. & Fikrig, E. (2004). West Nile virus : a growing concern ? *Journal of Clinical Investigation*, 113, 1102–1107.
- Grace, J.B. & Tilman, D. (1990). *Perspectives on plant competition*. Academic Press, San Diego (USA).
- Granwehr, B.P., Lillibridge, K.M., Higgs, S., Mason, P.W., Aronson, J.F., Campbell, G.A. & Barrett, A.D.T. (2004). West Nile virus : where are we now ? *Lancet Infectious Diseases*, 4, 547–556.
- Gratz, N. (2006). *Vector- and Rodent-borne Diseases in Europe and North America : Distribution, Public Health Burden and Control*. Cambridge University Press.
- Gremillon-Smith, C. & Woolf, A. (1988). Epizootology of skunk rabies in north america. *Journal of Wildlife Diseases*, 24, 627–635.

- Grenfell, B.T., Bjoernstad, O.N. & Finkenstadt, B. (2002). Dynamics of measles epidemics : scaling noise, determinism, and predictability with the tsir model. *Ecological Monographs*, 2, 185–202.
- Grenfell, B.T., Bjornstad, O.N. & Kappey, J. (2001). Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature*, 414, 716–723.
- Grenfell, B.T. & Bolker, B.M. (1998). Cities and villages : infection hierarchies in a measles metapopulation. *Ecology Letters*, 1, 63–70.
- Grenfell, B.T. & Dobson, A.P. (eds.) (1995). *Ecology of infectious diseases in natural populations*. Cambridge University Press.
- Grenfell, B.T., Kleczkowski, A., Ellner, S.P. & Bolker, B.M. (1994). Measles as a case study in nonlinear forecasting and chaos. *Philosophical Transactions : Physical Sciences and Engineering*, 348, 515–530.
- Grimm, V. & Railsback, S.F. (2005). *Individual-based modeling and ecology*. Princeton University Press, Princeton.
- Grmek, M. (1989). *Histoire du SIDA (History of AIDS)*. Payot, Paris.
- Gualde, N. (2006). *Comprendre les épidémies : La coévolution des microbes et des hommes*. Empêcheurs de penser en rond, Paris.
- Guernier, V., Hochberg, M.E. & Guégan, J.F. (2004). Ecology drives the worldwide distribution of human diseases. *PLoS Biology*, 2, e141.
- Hamming, R. (1950). Error-detecting and error-correcting codes. *Bell System Technical Journal*, 29(2), 147–160.
- Hannoun, C., Panthier, R., Mouchet, J. & Eouzan, J.P. (1964). Isolement en france du virus west nile à partir de malades et du vecteur culex modestus ficalbi. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences Série III-Sciences de la Vie*, 259, 4170–4172.
- Hanski, I. (1998). Metapopulation dynamics. *Nature*, 396, 41–49.
- Hanski, I. & Gilpin, M. (1997). *Metapopulation biology : Ecology, Genetics and Evolution*. Academic Press, New-York.
- Hartemink, N.A., Davis, S.A., Reiter, P., Hubálek, Z. & Heesterbeek, J.A.P. (2007). Importance of bird-to-bird transmission for the establishment of West Nile virus. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 7, 575–584.

- Hethcote, H. (2000). The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, 4, 599–653.
- Holt, R.D. & Pickering, J. (1985). Infectious disease and species coexistence : a model of lotka-volterra form. *American Naturalist*, 126, 196–211.
- Hubbell, S.P. (2001). *The unified neutral theory of biodiversity and biogeography*. Princeton University Press, Princeton.
- Hudson, P.J., Dobson, A.P. & Lafferty, K.D. (2006). Is a healthy ecosystem one that is rich in parasites ? *Trends in Ecology and Evolution*, 21, 381–385.
- Huxley, J.S. (1932). *Problems of Relative Growth*. Dover, New York.
- Isham, V. & Medley, G. (eds.) (2008). *Models for Infectious Human Diseases : Their Structure and Relation to Data*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Janzen, D.H. (1970). Herbivores and the number of tree species in tropical forests. *American Naturalist*, 104, 501–528.
- Johnson, P.D.R., Stinear, T., Small, P.L.C., Plushke, G., Merritt, R.W., Portaels, F., Huygen, K., Hayman, J.A. & Asiedu, K. (2005). Buruli ulcer (*M. ulcerans* infection) : New insights, new hope for disease control. *PLoS Medicine*, 2(4), e108.
- Jones, K.E., Patel, N.G., Levy, M.A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J.L. & Daszak, P. (2008). Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 451, 990–994.
- Jonsson, T., Cohen, J.E. & Carpenter, S.R. (2005). Food webs, body size and species abundance in ecological community description. *Advances in Ecological Research*, 36, 1–84.
- Kapitaniak, T. (ed.) (1992). *Chaotic Oscillators : Theory and Applications*. World Scientific Publishing Company, New-York.
- Keeling, M.J. (1995). *The ecology and evolution of spatial host-parasite systems*. Thèse de doctorat, University of Warwick.
- Keeling, M.J. & Rohani, P. (2008). *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press, Princeton.
- Kermack, W.O. & McKendrick, A.G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences*, 115, 700–726.

- Kessing, F., Holt, R. & Ostfeld, R. (2006). Effects of species diversity on disease risk. *Ecology Letters*, 9, 485–498.
- Kilpatrick, A.M., Kramer, L.D., Jones, M.J., Marra, P.P. & Daszak, P. (2006). West Nile virus epidemics in north america are driven by shifts in mosquito feeding behavior. *PLoS Biology*, 4, e82.
- Klov Dahl, A.S. (1985). Social networks and the spread of infectious diseases : the AIDS example. *Social Science and Medicine*, 21, 1203–1216.
- Komar, N. (2003). West Nile virus : epidemiology and ecology in North America. *Advances in Virus Research*, 61, 185–234.
- Komar, N., Panella, N.A., Burns, J.E., Dusza, S.W., Mascarenhas, T.M. & Talbot, T.O. (2001). Serologic evidence for West Nile virus infection in birds in the New-York city vicinity during an outbreak in 1999. *Emerging Infectious Diseases*, 7, 621–625.
- Ladeau, S.L., Kilpatrick, A.M. & Marra, P.P. (2007). West nile virus emergence and large-scale declines of north american bird populations. *Nature*, 447, 710–713.
- Lafferty, K.D., Dobson, A.P. & Kuris, A.M. (2006). Parasites dominate food web links. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103, 11211–11216.
- Lanciotti, R.S., Roehrig, J.T., Deubel, V., Smith, J., Parker, M., Steele, K., Crise, B., Volpe, K.E., Crabtree, M.B., Scherret, J.H., Hall, R.A., MacKenzie, J.S., Cropp, C.B., Panigrahy, B., Ostlund, E., Schmitt, B., Malkinson, M., Banet, C., Weissman, J., Komar, N., Savage, H.M., Stone, W., McNamara, T. & Gubler, D.J. (1999). Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science*, 286, 2333–2337.
- Lebarbenchon, C., Chang, C.M., van der Werf, S., Aubin, J.T., Kayser, Y., Ballesteros, M., Renaud, F., F. Thomas, F. & Gauthier-Clerc, M. (2007). Influenza A virus in birds during spring migration in the Camargue, France. *Journal of Wildlife Diseases*, 43, 789–793.
- Lebarbenchon, C., Poitevin, F. & Montgetard, C. (2006). Genetic variation of the weasel (*Mustela nivalis*) in Corsica based on mitochondrial control region sequences. *Mammalian Biology*, 71(3), 164–171.

- Leo, G.A.D. & Dobson, A.P. (1996). Allometry and simple epidemic models for microparasites. *Nature*, 379, 720–722.
- Levins, R. (1969). Some demographic and genetic consequences of environmental heterogeneity for biological control. *Bulletin of the Entomological Society of America*, 71, 237–240.
- Lloyd-Smith, J.O., Schreiber, S.J., Kopp, P.E. & Getz, W.M. (2005). Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*, 438, 355–359.
- LoGiudice, K., Ostfeld, R.S., Schmidt, K.A. & Keesing, F. (2003). The ecology of infectious disease : effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 100, 567–571.
- Loker, E.S., Adema, C.M., Zhang, S.M. & Kepler, T.B. (2004). Invertebrate immune systems - not homogeneous, not simple, not well understood. *Immunological Reviews*, 198, 10–24.
- Lorenz, E.N. (1963). Deterministic nonperiodic flow. *Journal of Atmospheric Sciences*, 20, 130–141.
- Ludwig, G.V., Calle, P.P., Mangiafico, J.A., Raphael, B.L., Danner, D.K., Hile, J.A., Clippinger, T.L., Smith, J.F., Cook, R.A. & McNamara, T. (2002). An outbreak of West Nile virus in a New-York city captive wildlife population. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 67, 67–75.
- MacArthur, R. (1972). *Geographical ecology : Patterns in the distribution of species*. Princeton University Press, Princeton.
- MacArthur, R.H. & Wilson, E.O. (1967). *The Theory of Island Biogeography*. Princeton University Press, Princeton.
- MacCallum, P., Tolhurst, J.C., Buckle, G. & Sissons, H.A. (1948). A new mycobacterial infection in man. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 60, 93–122.
- Mackenzie, J.S., Gubler, D.J. & Petersen, L.R. (2004). Emerging flaviviruses : the spread and resurgence of Japanese encephalitis, West Nile and dengue viruses. *Nature Medicine*, 10, 98–109.
- Mandelbrot, B. (1982). *The Fractal Geometry of Nature*. W. H. Freeman & Co., San Fransisco.

- Mann, J., Tarantola, D. & Netter, T. (eds.) (1992). *AIDS in the World 1992 (Aids in the World)*. Harvard University Press, Baltimore.
- Marsollier, L., Robert, R., Aubry, J., Andre, J.S. & et al., H.K. (2002). Aquatic insects as a vector for *Mycobacterium ulcerans*. *Applied and Environmental Microbiology*, 68, 4623–4628.
- Martín, H.G. & Goldenfeld, N. (2006). On the origin and robustness of power-law species-area relationships in ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103, 10310–10315.
- May, R.M. (1974a). Biological populations with nonoverlapping generations : stable points, stable cycles, and chaos. *Science*, 186, 645–647.
- May, R.M. (1974b). *Stability and complexity in model ecosystems*. Princeton Landmarks in biology, Princeton.
- May, R.M. (1975). *Patterns of species abundance and diversity*, Harvard University Press, chap. 4, pp. 81–120.
- Mayer, K.H. & Pizer, H.F. (1983). *The AIDS Fact Book*. Bantam Books, New-York.
- McCallum, H., Barlow, N. & Hone, J. (2001). How should pathogen transmission be modelled? *Trends in Ecology and Evolution*, 16, 295–300.
- McLean, R.G., Ubico, S.R., Docherty, D.E., Hansen, W.R., Sileo, L. & McNamara, T.S. (2001). West Nile virus transmission and ecology in birds. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 951, 54–57.
- Merritt, R.W., Benbow, M.E. & Small, P.L.C. (2005). Unraveling an emerging disease associated with disturbed aquatic environments : the case of Buruli ulcer. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 3, 323–331.
- Meyers, L.A., Pourbohloul, B., Newman, M.E.J., Skowronski, D.M. & Brunham, R.C. (2005). Network theory and SARS : predicting outbreak diversity. *Journal of Theoretical Biology*, 232, 71–81.
- Mills, L. & Soulé, M.E.S. (1993). Keystone species concept in ecology and conservation. *BioScience*, 43, 219–225.
- Minar, N., Bukhart, R., Langton, C. & Askenazi, M. (1996). The swarm simulation system : A toolkit for building multi-agent simulations. Tech. rep., Sante Fe Institute. 282-1.

- Mitchell, C.E. & Power, A.G. (2003). Release of invasive plants from fungal and viral pathogens. *Nature*, 421, 625–627.
- Morand, S. & Gonzalez, E.A. (1997). Is parasitism a missing ingredient in model ecosystems? *Ecological Modeling*, 95(1), 61–74.
- Morange, M. (2005). *Les secrets du vivant : Contre la pensée unique en biologie*. Editions La Découverte, Paris.
- Morens, D.M., Folkers, G.K. & Fauci, A.S. (2004). The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*, 430, 242–249.
- Morse, S.S. (1995). Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 1, 7–15.
- Murgue, B., Murri, S., Zientara, S., Durand, B., Durand, J.P. & Zeller, H. (2001). West Nile outbreak in horses in southern France, 2000 : the return after 35 years. *Emerging Infectious Diseases*, 7, 692–696.
- Nacher, M. (2001). Malaria vaccine trials in a wormy world. *Trends in Parasitology*, 17, 563–565.
- Nacher, M. (2002). Worms and malaria : noisy nuisances and silent benefits. *Parasite Immunology*, 24, 391–393.
- Nacher, M. (2004). Interactions between worm infections and malaria. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 26, 85–92.
- Nacher, M. (2006). Worms and malaria : resisting the temptation to generalize. *Trends in Parasitology*, 22, 350–351 ; author reply 351–352.
- Nacher, M., Singhasivanon, P., Silachamroon, U., Treeprasertsu, S., Krudsood, S., Gay, F., Mazier, D. & Looareesuwan, S. (2001a). Association of helminth infections with increased gametocyte carriage during mild falciparum malaria in Thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65, 644–647.
- Nacher, M., Singhasivanon, P., Silachamroon, U., Treeprasertsuk, S., Van-naphan, S., Traore, B., Gay, F. & Looareesuwan, S. (2001b). Helminth infections are associated with protection from malaria-related acute renal failure and jaundice in thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65, 834–836.

- Nacher, M., Singhasivanon, P., Traore, B., Dejvorakul, S., Phumratanaprapin, W., Looareesuwan, S. & Gay, F. (2001c). Short report : Hookworm infection is associated with decreased body temperature during mild *Plasmodium falciparum* malaria. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65, 136–137.
- Nacher, M., Singhasivanon, P., Traore, B., Vannaphan, S., Gay, F., Chindanon, D., Franetich, J.F., Mazier, D. & Looareesuwan, S. (2002). Helminth infections are associated with protection from cerebral malaria and increased nitrogen derivatives concentrations in thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 66, 304–309.
- Neider, J.A. & Mead, R. (1965). A simplex method for function minimization. *The computer Journal*, 7, 308–313.
- Odum, E.P. (1971). *Fundamentals of Ecology*. Saunders, West Washington.
- Olsen, B., Munster, V.J., Wallensten, A., Waldenström, J., Osterhaus, A.D.M.E. & Fouchier, R.A.M. (2006). Global Patterns of Influenza A Virus in Wild Birds. *Science*, 312, 384–388.
- Orlme, C.D.L., Davies, R.G., Olson, V.A., Thomas, G.H., Ding, T.S., Rasmussen, P.C., Ridgely, R.S., Stattersfield, A.J., Bennett, P.M., Owens, I.P.F., Blackburn, T.M. & Gaston, K.J. (2006). Global patterns of geographic range size in birds. *Plos Biology*, 4, e208.
- Ostfeld, R.S., Canham, C.D., Oggenfuss, K., Winchcombe, R.J. & Keesing, F. (2006). Climate, deer, rodents, and acorns as determinants of variation in Lyme-disease risk. *PLoS Biology*, 4, e145.
- Ostfeld, R.S., Glass, G.E. & Keesing, F. (2005). Spatial epidemiology : and emerging (or re-emerging) discipline. *Trends in Ecology and Evolution*, 20, 328–336.
- Ostfeld, R.S. & Keesing, F. (2000a). Biodiversity and disease risk : The case of lyme disease. *Conservation Biology*, 14, 722–728.
- Ostfeld, R.S. & Keesing, F. (2000b). The function of biodiversity in the ecology of vector-borne zoonotic diseases. *Canadian Journal of Zoology*, 78, 2061–2078.
- Pascual, M. & Dunne, J. (eds.) (2006). *Ecological Networks : Linking Structure to Dynamics in Food Webs*. Oxford University Press, USA.



- Perelson, A.S., Bragg, J.G. & Wiegel, F.W. (2006). *Complex Systems Science in Biomedicine*, Springer US, chap. The Complexity of the Immune System : Scaling Laws, pp. 451–459.
- Peterson, A.T., Vieglais, D.A. & Andreasen, J.K. (2003). Migratory birds modeled as critical transport agents for West Nile Virus in North America. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 3, 27–37.
- Pimm, S.L. (2002). *Food webs*. University of Chicago Press, Chicago.
- Portaels, F. (2004). Mycobactéries et pays tropicaux : de l’environnement à l’homme. *Médecine Tropicale*, 64, 219–220.
- Portaels, F., Meyers, W.M., Ablordey, A., Castro, A.G., Chemlal, K., de Rijk, P., Elsen, P., Fissette, K., Fraga, A.G., Lee, R., Mahrous, E., Small, P.L.C., Stragier, P., Torrado, E., Aerde, A.V., Silva, M.T. & Pedrosa, J. (2008). First cultivation and characterization of *Mycobacterium ulcerans* from the environment. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2, e178.
- Poulin, R. & Morand, S. (2004). *The parasite biodiversity*. Smithsonian Institution Press, Washington.
- Prenter, J., MacNei, C., Dick, J.T.A. & Dunn, A.M. (2004). Roles of parasites in animal invasions. *Trends in Ecology and Evolution*, 19, 385–390.
- Preston, F.W. (1948). The commonness, and rarity, of species. *Ecology*, 29, 254–283.
- Preston, F.W. (1962). The canonical distribution of commonness and rarity : Part I. *Ecology*, 43, 185–215.
- Proulx, S.R., Promislow, D.E. & Phillips, P.C. (2005). Network thinking in ecology and evolution. *Trends in Ecology and Evolution*, 20, 345–353.
- Putman, R.J. (1994). *Community Ecology*. Springer.
- Rappole, J.H., Derrickson, S.R. & Hubálek, Z. (2000). Migratory birds and spread of West Nile virus in the Western Hemisphere. *Emerging Infectious Diseases*, 6, 319–328.
- Rappole, J.H. & Hubálek, Z. (2003). Migratory birds and West Nile virus. *Journal of Applied Microbiology*, 94 Suppl, 47S–58S.
- Ravasz, E. & Barabási, A.L. (2003). Hierarchical organization in complex networks. *Physical Review E*, 67, 026112.

- Ray, T.S. (1995). *Artificial Life, an overview*, The MIT Press, chap. An evolutionary approach to synthetic biology : Zen and the art of creating life., pp. 195–226.
- Ray, T.S., Xu, C., Charrel, A., Kimezawa, T., Yoshikawa, T., Chaland, M. & Uffner, T. (2003). Tierra documentation. Tech. rep.
- Read, J.M. & Keeling, M.J. (2003). Disease evolution on networks : the role of contact structure. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences*, 270, 699–708.
- Real, L.A., Henderson, J.C., Biek, R., Snaman, J., Jack, T.L., Childs, J.E., Stahl, E., Waller, L., Tinline, R. & Nadin-Davis, S. (2005a). Unifying the spatial population dynamics and molecular evolution of epidemic rabies virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102, 12107–12111.
- Real, L.A., Russell, C., Waller, L., Smith, D. & Childs, J. (2005b). Spatial dynamics and molecular ecology of north american rabies. *Journal of Heredity*, 96, 253–260.
- Reisen, W., Lothrop, H., Chiles, R., Madon, M., Cossen, C., Woods, L., Husted, S., Kramer, V. & Edman, J. (2004). West Nile virus in California. *Emerging Infectious Diseases*, 10, 1369–1378.
- Renaud, F., Clayton, D. & Meeus, T.D. (1996). Biodiversity and evolution in host-parasite associations. *Biodiversity and Conservation*, 5, 963–974.
- Rhodes, C. & Anderson, R. (1996). Dynamics in a lattice epidemic model. *Physics Letters A*, 210, 183–188.
- Rhodes, C.J. & Anderson, R.M. (1998). Forest-fire as a model for the dynamics of disease epidemics. *Journal of the Franklin Institute -Engineering and Applied Mathematics*, 335B, 199–211.
- Rohani, P., Earn, D.J. & Grenfell, B.T. (1999). Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. *Science*, 286, 968–971.
- Rohani, P., Green, C.J., Mantilla-Beniers, N.B. & Grenfell, B.T. (2003). Ecological interference between fatal diseases. *Nature*, 422, 885–888.
- Rollin, P.E., Rollin, D., Martin, P., Baylet, R., Rodhain, F. & Hannoun, C. (1982). Résultats d’enquêtes séroépidémiologiques récentes sur les arboviroses en Camargue : populations humaines, equines, bovines et aviaires. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 12, 77–80.

- Rosenzweig, M.L. (1995). *Species diversity in space and time*. Cambridge University Press.
- Ross, B.C., Johnson, P.D., Oppedisano, F., Marino, L., Sievers, A., Stinear, T., Hayman, J.A., Veitch, M.G. & Robins-Browne, R.M. (1997). Detection of *Mycobacterium ulcerans* in environmental samples during an outbreak of ulcerative disease. *Applied and Environmental Microbiology*, 63, 4135–4138.
- Rozenweig, M. (1995). *Species diversity in space and time*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Rudolf, V.H.W. & Antonovics, J. (2005). Species coexistence and pathogens with frequency-dependent transmission. *American Naturalist*, 166, 112–118.
- Russell, C.A., Smith, D.L., Waller, L.A., Childs, J.E. & Real, L.A. (2004). A priori prediction of disease invasion dynamics in a novel environment. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences*, 271, 21–25.
- Saul, A. (2003). Zoophylaxis or zoopotential : the outcome of introducing animals on vector transmission is highly dependent on the mosquito mortality while searching. *Malaria Journal*, 2, 32.
- Saupe, D. (1988). *Algorithms for random fractal*, Springer-Verlag, chap. 2, pp. 71–135.
- Schauber, E.M., Ostfeld, R.S. & Evans, A.S. (2005). What is the best predictor of annual lyme disease incidence : weather, mice or acorns ? *Ecological applications*, 15, 575–586.
- Schmaljohn, C. & Hjelle, B. (1997). Hantaviruses : a global disease problem. *Emerging Infectious Diseases*, 3, 95–104.
- Schmidt, K.A. & Ostfeld, R.S. (2001). Biodiversity and the dilution effect in disease ecology. *Ecology*, 3, 609–619.
- Service, M.W. (1989). *Demography and Vector Borne Diseases*. CRC-Press, Boca Raton, Florida.
- Shannon, C.E. (1948). A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 27, 379–423.

- Sibley, C.G. & Ahlquist, J.E. (1991). *Phylogeny and Classification of the Birds : A Study in Molecular Evolution*. Yale University Press, New-Haven.
- Solé, R.V. & Bascompte, J. (1995). Measuring chaos from spatial information. *Journal of Theoretical Biology*, 175, 139–147.
- Sompayrac, L. (1999). *How the immune system works ?* Blackwell Science, London.
- Spielman, A. & D'Antonio, M. (2001). *Mosquito : A Natural History of Our Most Persistent and Deadly Foe*. Hyperion, New-York.
- Stearns, S.C. (1992). *The Evolution of Life Histories*. Oxford University Press, Oxford.
- Steele, K.E., Linn, M.J., Schoepp, R.J., Komar, N., Geisbert, T.W., Manduca, R.M., Calle, P.P., Raphael, B.L., Clippinger, T.L., Larsen, T., Smith, J., Lanciotti, R.S., Panella, N.A. & McNamara, T.S. (2000). Pathology of fatal West Nile virus infections in native and exotic birds during the 1999 outbreak in New-York city, New York. *Veterinary Pathology*, 37, 208–224.
- Stinear, T., Davies, J.K., Jenkins, G.A., Hayman, J.A., Oppedisano, F. & P. D. R. Johnson, M.T.J. (2000). Identification of *Mycobacterium ulcerans* in the environment from regions in southeast Australia in which it is endemic with sequence capture-PCR. *Applied and Environmental Microbiology*, 66, 3206–3213.
- Taylor, L.H., Latham, S.M. & Woolhouse, M.E. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transaction of the Royal Society B - Biological Sciences*, 356, 983–989.
- Thomas, F., Moore, J., Poulin, R. & Adamo, S. (2007). *Encyclopedia of infectious diseases : Modern methodologies.*, Wiley, New-York, chap. Parasites that manipulate their hosts, pp. 299–314.
- Tilman, D. & Pacala, S. (1993). *Species Diversity in Ecological Communities*, The University of Chicago Press, Chicago, chap. The maintenance of species richness in plant communities, pp. 13–25.
- Tokeshi, M. (1998). *Species Coexistence : Ecological and Evolutionary Perspectives*. Blackwell Science, London.
- Tompkins, D.M., Greenman, J., Robertson, P. & Hudson, P. (2000). The role of shared parasites in the exclusion of wildlife hosts : *Heterakis gallinarum*

- in the ring-necked pheasant and the grey partridge. *Journal of Animal Ecology*, 69, 829–841.
- Tran, A. (2004). *Téledétection et épidémiologie : Modélisation de la dynamique de populations d'insectes et application au contrôle de maladies à transmission vectorielle*. Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur.
- Tran, A. & Raffy, M. (2006). On the dynamics of dengue epidemics from large-scale information. *Theoretical Population Biology*, 69, 3–12.
- Turner, M.G. (2005). Landscape ecology : What is the state of the science? *Annual Review of Ecology and Systematics*, 36, 319–344.
- Volterra, V. (1926). Fluctuations in the abundance of a species considered mathematically. *Nature*, 118, 558–560.
- van der Werf, T.S., van der Graaf, W.T., Tappero, J.W. & Asiedu, K. (1999). *Mycobacterium ulcerans* infection. *Lancet*, 354, 1013–1018.
- West, G.B., Brown, J.H. & Enquist, B.J. (1997). A general model for the origin of allometric scaling laws in biology. *Science*, 276, 122–126.
- West, G.B., Brown, J.H. & Enquist, B.J. (1999). The fourth dimension of life : fractal geometry and allometric scaling of organisms. *Science*, 284, 1677–1679.
- Whitehead, H. (2008). *Analyzing Animal Societies : Quantitative Methods for Vertebrate Social Analysis*. University of Chicago Press, Chicago.
- Wiegel, F.W. & Perelson, A. (2004). Some scaling principles for the immune system. *Immunology & Cell Biology*, 82, 127–131.
- Williamson, H.R., Benbow, M.E., Nguyen, K.D., Beachboard, D.C., Kimbirauskas, R.K., McIntosh, M.D., Quaye, C., Ampadu, E.O., Boakye, D., Merritt, R.W. & Small, P.L.C. (2008). Distribution of *Mycobacterium ulcerans* in Buruli ulcer endemic and non-endemic aquatic sites in Ghana. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2, e205.
- Wolfram, S. (1983). Statistical mechanics of cellular automata. *Reviews of Modern Physics*, 55, 601–644.
- Woolhouse, M., Haydon, D. & Antia, R. (2005). Emerging pathogens : the epidemiology and evolution of species jumps. *Trends in Ecology and Evolution*, 20, 238–244.

Woolhouse, M.E., Dye, C., Etard, J.F., Smith, T., Charlwood, J.D., Garnett, G.P., Hagan, P., Hii, J.L., Ndhlovu, P.D., Quinnell, R.J., Watts, C.H., Chandiwana, S.K. & Anderson, R.M. (1997). Heterogeneities in the transmission of infectious agents : implications for the design of control programs. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 94, 338–342.

Wuchty, S., Ravasz, E. & Barabási, A.L. (2003). *Complex Systems in Biomedicine*, Kluwer Academic Publishing, chap. The Architecture of Biological Networks.

UNIVERSITÉ MONTPELLIER II

# THÈSE

Présentée pour obtenir le Diplôme de Doctorat

**Formation Doctorale:** Evolution, Ecologie, Ressources Génétiques, Paléontologie

**École Doctorale:** Systèmes Intégrés en Biologie, Agronomie, Géosciences,  
Hydrosciences, Environnement

## Complexité des écosystèmes, dynamique de la diversité biologique et maladies infectieuses

Une introduction à l'« épidémiologie des  
communautés »

par

**Benjamin ROCHE**

### ANNEXES

Soutenue le 27 juin 2008 devant le jury composé de :

|                       |  |                    |
|-----------------------|--|--------------------|
| Stéphane DE LA ROCQUE | Chargé de Mission, Food and Agriculture Organization, Rome | Examineur          |
| Andy P. DOBSON        | Professeur, Université de Princeton                        | Rapporteur         |
| Jean-François GUÉGAN  | Directeur de Recherche, IRD et EHESP, Montpellier          | Directeur de thèse |
| Christian LANNOU      | Chargé de Recherche, INRA, Jouy-en-Josas                   | Rapporteur         |
| Denis ZMIROU-NAVIER   | Professeur, Université de Nancy et EHESP                   | Examineur          |

## Annexe A

ROCHE B., LEBARBENCHON C., GAUTHIER-CLERC M., CHANG C. M., THOMAS F., RENAUD F., VAN DER WERF S. & GUÉGAN J. F. (2008) Avian influenza dynamics in wild birds are driven by waterborne transmission. Deuxième révision à *Proceedings of the Royal Society Biological Sciences*





1 **Avian influenza dynamics in wild birds are driven by water-borne transmission**

2

3 Running title: Water-borne transmission of avian influenza

4

5 Benjamin Roche<sup>1</sup>¥\* (roche@mpl.ird.fr), Camille Lebarbenchon<sup>1,2</sup>¥

6 (Camille.Lebarbenchon@mpl.ird.fr), Michel Gauthier-Clerc<sup>2</sup> (Gauthier-

7 Clerc@tourduvalat.org), Chung-Ming Chang<sup>1,3</sup> (cmchang@mail.cgu.edu.tw), Frédéric

8 Thomas<sup>1</sup> (fthomas@mpl.ird.fr), François Renaud<sup>1</sup> (frenaud@mpl.ird.fr), Sylvie van der

9 Werf<sup>3</sup> (svdwerf@pasteur.fr) and Jean-François Guégan<sup>1</sup> (guegan@mpl.ird.fr)

10

11 1. Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses (GEMI), UMR CNRS/IRD 2724, 911,  
12 avenue Agropolis, BP 64504, 34394 Montpellier Cedex 5, France.

13 2. Centre de Recherche de la Tour du Valat, Le Sambuc, 13200 Arles, France.

14 3. Génétique Moléculaire des Virus Respiratoires<sup>1</sup>, URA3015 CNRS, EA302 Université  
15 Paris-Diderot, Institut Pasteur, 25-28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

16 ¥These authors contributed equally to this work

17 \*Corresponding author: Tel.: +33.4.67.41.62.32, Fax.: +33.4.67.41.62.99, email:

18 roche@mpl.ird.fr

19

20 Abstract word count: 140



22 **Abstract**

23 Avian influenza viruses (AIV) transmission and persistence among wildlife remains an  
24 unresolved point because it depends both on the ecology of the host (e.g. population  
25 density, migration) and on the environment (e.g. AIV persistence in water). We developed  
26 a mathematical model that accounts for both AIV epidemics and bird community  
27 dynamics, and that we parametrize on real bird counts and AIV prevalence data. Results  
28 suggest that the transmission pattern which drive the dynamics of infection recorded our  
29 study site (Camargue, South of France), both involved a density dependent and a water-  
30 borne transmission process. The role of water-borne transmission is however the main  
31 responsible for the dynamical behavior and the level of prevalence observed. This pattern  
32 of transmission highlights the major role of two key parameters which are the viral  
33 inactivation rate in water and contact rates between wild birds and aquatic environments.  
34 We thus investigated the dynamical consequences on infection dynamics of these two  
35 parameters, and discussed these results in the current context of highly pathogenic H5N1  
36 AIV spread.

37

38 **Keywords :** Influenza A, water-borne transmission, mathematical modeling

## 39 **Introduction**

40 Ecological issues and human health concerns have been shown to be increasingly  
41 connected (Collinge & Ray 2006; Thomas *et al.* 2005), therefore, understanding the  
42 dynamics of infectious diseases in wildlife has become a central preoccupation for public  
43 health authorities. Disease origin, persistence and transmission among wildlife remain  
44 difficult to assess because they depend on a huge variety of factors, including strict host-  
45 pathogen interactions (*e.g.* virulence, immunity) and ecological aspects, such as the  
46 characteristics of the living environments (Collinge & Ray 2006; Thomas *et al.* 2005,  
47 Daszak *et al.* 2000). Thus, the challenge of emerging zoonotic diseases cannot be  
48 addressed without considering the myriad of environmental factors that influence  
49 transmission patterns in field conditions.

50 Influenza viruses are widespread in the animal kingdom; birds, humans, horses,  
51 pigs are prevalently infected and sometimes cetaceans, dogs and mustelids. Wild aquatic  
52 birds of the orders Anseriformes (*e.g.* ducks, geese, swans) and Charadriiformes (*e.g.*  
53 gulls, terns, waders) are traditionally considered natural hosts of most avian influenza  
54 viruses (AIV). These pathogens are assumed to be mainly transmitted via the fecal-oral  
55 route. In wild birds, infection is caused by low pathogenic (LP) AIV (Olsen *et al.* 2006;  
56 Webster *et al.* 1992) and is usually asymptomatic. However, recent reports have shown  
57 that behavioral modifications and ecological effects are probably more frequent than  
58 previously recognized (*e.g.* van Gils *et al.* 2007). Conversely, domestic birds, particularly  
59 poultry, are victims of recurrent outbreaks due to highly pathogenic (HP) AIV of the  
60 subtypes H5 and H7 (Alexander 2000), which can cause the death of a considerable

61 number of birds and, hence, important economic losses.

62         Three transmission patterns may be involved in LP AIV dynamics. The first one is  
63 the “density-dependent” process (McCallum *et al.* 2001) that it is classically considered  
64 for inter-individual transmission of wildlife diseases. According to this transmission  
65 pattern, contact rate between individuals augments when the host community size  
66 increases if the host community size is correlated to the host density (this is the "mass  
67 action" *sensu* McCallum *et al.* 2001). For clarity, we consider here that the terms “host  
68 community size” and “host community dynamics” refer, respectively, to the population  
69 size and the population dynamics for all bird species within our study area.

70         The second pattern is inter-individual disease transmission with a “frequency-  
71 dependent” process. In this case, the contact rate between individuals remains constant  
72 even though the host community size increases. Although the density-dependent process  
73 is intuitively the right pathway for modeling disease transmission in wildlife, a frequency-  
74 dependent process often provides a better fitting model for numerous wildlife diseases  
75 (McCallum *et al.* 2001; Dobson *et al.* 1996).

76         Finally, waterfowl may also acquire AIV by drinking or filtering water during their  
77 quest for food (Delogu *et al.* 2003). AIV persistence in water has been suggested as a  
78 natural mechanism to perpetuate influenza viruses in avian species (Hinshaw *et al.* 1979;  
79 Stallknecht *et al.* 1990a, b; Ito *et al.* 1995; Brown *et al.* 2007a). Water-borne transmission  
80 is likely to spread the infection without need of direct contact between birds. This  
81 transmission pattern has explained maintenance of LP AIV in domestic ducks under  
82 particular farming conditions (Markwell *et al.* 1982), however, the level of implication of

83 water-borne transmission in natural ecosystems is as yet poorly understood.

84

## 85 **Materials and Methods**

86 In this study, we tried to find out the most plausible transmission route by  
87 computing a mathematical model that reproduces AIV dynamics and takes into account  
88 host community dynamics. We computed data from AIV prevalence (Lebarbenchon *et al.*  
89 2007a,b, online appendix) and bird community demography (Jourdain *et al.* 2007, online  
90 appendix) recorded in the Camargue (Rhône delta, South of France). This area is of  
91 particular interest because it is at the crossroad of many migratory routes of Palaearctic  
92 birds (Berthold 2001), and is identified as a potential hot spot for the introduction and  
93 transmission of bird-borne pathogens (Jourdain *et al.* 2007). We assumed that the same  
94 dynamics of infections occurs every year in wild birds present in the Camargue since this  
95 pathogen has shown an annual cycle in other places.

96 We computed a classical SIRS model (Anderson & May 1991; Grenfell & Dobson  
97 1995). This model assumes that hosts are divided into three classes according to their  
98 immunological status: Susceptible (S), which includes the immunologically naive  
99 individuals, Infectious (I), made up of birds which can infect other individuals, and  
100 Recovered (R) which consists of birds resistant to the disease. Since immune response  
101 against AIV in wild birds is poorly understood, an immunity period has been integrated in  
102 our model ( $\epsilon$ ), and three scenarios were tested: (i) no immunity ( $\epsilon = 0$ ), (ii) one year  
103 immunity ( $\epsilon = 1 \text{ individual}\cdot\text{year}^{-1}$ ) and (iii) 4 year immunity ( $\epsilon = 1/4 \text{ individual}\cdot\text{year}^{-1}$ ).

104 In this study, we added an additional compartment which represents the aquatic

105 environment (B). Our model was based on previous mathematical models for human  
106 cholera, which is an environmentally persistent water-borne disease (Codeço 2001;  
107 Constantin de Magny 2005). The following differential equations were used:

$$\frac{dS}{dt} = b_m N - (\lambda + d_m)S + \epsilon R$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda S - (d_m + \sigma)I$$

$$\frac{dR}{dt} = \sigma I - (d_m + \epsilon)R$$

$$\frac{dB}{dt} = \gamma I - \pi B$$

108

109 Where  $b_m$  and  $d_m$  are respectively birth and death rates for month  $m$ ,  $N$  the number of birds  
110 and  $\lambda$  the rate of infection for each transmission pattern. We introduced time-forced  
111 demographic parameters that allowed us to reproduce the avian community dynamics as  
112 observed in our study site. For inter-individual transmission with a density-dependent  
113 process we thus have:  $\lambda = \beta I$ ; for inter-individual transmission with a frequency-dependent  
114 process:  $\lambda = \phi I/N$ ; and finally, for water-borne transmission:  $\lambda = \omega B/(\theta+B)$ . This  
115 transmission is assumed to be a saturating function since bird individuals is not placed  
116 directly into the water. Hence, probability to catch the infection is dependent to the water  
117 contact rate between host individual and water. On an other side, if this model would not  
118 incorporate time-forced demographic parameters ( $b_m$  and  $d_m$ ), these three transmission  
119 routes can be seen as a continuum where water-borne transmission is an intermediate  
120 form between density-dependent and frequency-dependent transmission. We thus  
121 investigated outputs with such an intermediate model, between frequency-dependent and  
122 density-dependent. The corresponding transmission route is defined by  $\lambda = \phi I/(\eta N)$



123 where  $\varphi$  is the contact rate between individuals and  $\eta$  is the level of frequency-  
124 dependence of transmission ( $\eta = 1/N$  for full density-dependent transmission and  $\eta = 1$   
125 for full frequency-dependent transmission). Estimation of  $\beta$ ,  $\phi$ ,  $\omega$ ,  $\varphi$  and  $\eta$  have been  
126 performed using the values of  $\alpha$  (recovery rate per individual),  $\theta$  (minimal viral load to  
127 initiate and infection),  $\gamma$  (viral shedding per day per infected individuals) and  $\pi$  (viral  
128 particle inactivation rate in water) presented in table 1 (evaluation procedure is detailed in  
129 the online appendix.). We also investigated transmission patterns which involved two  
130 transmission routes: density dependent + water-borne transmission and frequency  
131 dependent + water-borne transmission.

132 For each of the disease transmission patterns, we optimized the transmission  
133 parameter in our mathematical model to obtain the minimal error against the disease data.  
134 We thus maximized the likelihood of all models against the data and applied afterwards a  
135 likelihood ratio test in order to select the best model with its best parameters. The  
136 evaluation procedure is detailed in the online appendix.

137 This mathematical framework starts from the following hypotheses. (i) each  
138 species has the same duration of virus excretion: one to two week duration has been  
139 reported for the most common avian species (Webster *et al.* 1978; Lu & Castro 2004). (ii)  
140 each species excretes the same number of viral particles: we assumed that viral particles  
141 production is equal across different host species. From a mathematical point of view this  
142 assumption is not really important when a threshold of viral particles concentration in the  
143 environment is reached. We also assumed that viral particles produced by different species  
144 remain infectious for the same duration irrespectively of the AIV subtypes. (iii) water

145 contacts are equal across avian species: we assumed that there are no differences in terms  
146 of water contact rate for disease transmission between avian species. This rough  
147 approximation leads to analyze the impact of the mean aquatic behavior of avian species.

148 We then analyzed how these different transmission patterns may modify the  
149 disease dynamics by using optimized transmission parameters for each of the  
150 transmission patterns we investigated. The most intuitive way to evaluate the effect of  
151 transmission was to analyze the synchrony between disease dynamics and its host  
152 community dynamics. We therefore used the classical cross-correlation method (Tobin &  
153 Björnstad 2003) between AIV and bird community dynamics. With this methods, each  
154 transmission pattern will result in different "dynamic signatures" (*i.e.* different  
155 synchronies between disease dynamics and its host community dynamics).

156 Under a water-borne transmission scenario, we investigated the effects of AIV  
157 inactivation rate in water ( $\pi$ ) and contact rate with water ( $\omega$ ) on disease dynamics among  
158 wild birds community.

159

## 160 **Results**

161 We tested 194 combination using different values of the parameters we integrated in our  
162 model. We choose, for each of the six transmission patterns we investigated, the one with  
163 the best parameters estimation and then compared different model outputs (Figure 1).  
164 Results from the LRT (Table 2) allow us to statistically identify the model with the best fit  
165 with the dynamic of infection recorded in our study site.

166 This analysis indicate that the transmission pattern which drive the dynamics of  
167 infection recorded our study site (Camargue, South of France), both involved a density

168 dependent and a water-borne transmission process (Figure 1). This model shows the  
169 maximal likelihood and is significantly better than others transmission patterns (Table 2).  
170 Parameters that allow the best estimation for this transmission pattern are:  $\theta = 10^{1.8}$ ,  $\gamma =$   
171  $365 \text{ ind}^{-1} \cdot \text{year}^{-1}$ ,  $\pi = 1/28.75 \text{ ind} \cdot \text{day}^{-1}$ ,  $\epsilon = 1 \text{ ind} \cdot \text{year}^{-1}$ .

172 To identify the part of each transmission route in the observed dynamics, and  
173 hence if one single transmission route may reproduce the dynamical signature observed in  
174 our data, we computed cross-correlation factor between AIV dynamics and bird  
175 population dynamics. Results highlights that, for our recorded AIV dynamics, a  
176 significant cross-correlation factor centered for a lag equal to zero (Figure 2A). This  
177 means that AIV dynamics is synchronous with its host community dynamics without any  
178 time gap. Both inter-individual transmission considered solely (Figure 2B and 2C) leads  
179 to the lack of synchrony between AIV dynamics and its host community dynamics,  
180 suggesting that these transmission route, when considered solely, cannot leads to the  
181 dynamical signature recorded in our study site. Figure 2D shows the dynamical signature  
182 for a water-borne transmission model. This dynamical signature is different from those  
183 obtained for the inter-individual transmission patterns as maximal cross-correlation is  
184 centered on lag equal to zero. This means that the host community dynamics drives the  
185 disease transmission (by viral particles production in water and by a high number of  
186 susceptible individuals) and the environment constitutes a persistent source of infection  
187 through time. Thus, each new susceptible bird (either a juvenile or a migrant) may rapidly  
188 become infectious. This process results in a maximal synchrony without any delay  
189 between host bird community and disease dynamics.

190 According to these results, the dynamical signature of our disease data seems to be  
191 compatible only with a water-borne transmission pattern. This underlines the important  
192 part of water-borne transmission in the transmission pattern which drive the dynamics of  
193 infection, involving both density dependent and water-borne transmission process.

194 We then investigated the implications of each transmission routes in the model  
195 which integrates water-borne and density dependent transmission on the disease  
196 dynamics. We removed (i) density-dependent transmission and (ii) water-borne  
197 transmission, and looked at the consequences on the dynamics of infections (Figure 3).  
198 Removal of the water-borne transmission leads to a disease persistence at a high level and  
199 dynamic behavior is kept. In contrary, removal of the density dependent transmission  
200 leads to a increase of prevalence from October to May, but at a lower level than with a  
201 water-borne transmission.

202 Finally, we investigated how water-borne transmission could be modulated. In this  
203 case, AIV inactivation rate in water ( $\pi$ ) and water contact rate ( $\omega$ ) are likely to be the key  
204 parameters for disease transmission among wild birds community. Figure 4A and 4B  
205 respectively shows the dynamical consequences of a decrease of water contact rate and an  
206 increase of inactivation rate in water. Water contact rate do not influence the abundance of  
207 viral particles in water, but however leads to decrease the number of infectious  
208 individuals. Water contact rate diminution may thus have a strong impact on disease  
209 dynamics (Figure 4A). In contrast, inactivation rate of virus in water needs an high  
210 increase to really leads to a lower disease prevalence (a factor of 1 000 is not enough;  
211 Figure 4B). From these results, it is also important to notice that these two parameters do

212 not have the same dynamical consequences on infection prevalence.

213

## 214 **Discussion**

215 Density-dependent transmission is classically assumed for directly-transmitted diseases  
216 despite some studies have shown that frequency-dependent study exhibits sometimes an  
217 equivalent fit. In this paper, we investigated if these two transmission functions could be  
218 involved for AIV. Because these viruses infected mainly waterbirds, and viral particle can  
219 persist in water for long period, we also considered a water-borne transmission in order to  
220 determine the level of implication of aquatic ecosystems in AIV epidemiology in wild  
221 birds.

222         This study highlight that the transmission pattern which drive the dynamics of  
223 infection recorded our study site (Camargue, South of France), both involved a density  
224 dependent and a water-borne transmission process (Figure 1, Table 2). Persistence in  
225 water has been suggested as a possible way of natural perpetuation of AIV in wild bird  
226 (Wallensten 2007). We indeed report the importance of aquatic ecosystems in the  
227 persistence and transmission of AIV and specially provide evidences that water-borne  
228 transmission drives the dynamics of infection in birds community (Figure 2 and 3).

229         These results depends both of the birds community dynamics and AIV prevalence  
230 recorded in our study site. AIV prevalence is known to vary according to locations, but  
231 also species, in which differences are likely to be a results of feeding behavior  
232 (Garamszegi & Moller 2007). Our mathematical model follows the assumptions that all  
233 species have the same duration of virus excretion, immunity, number of viral particles

234 produced and water contact rate. More ecological data concerning these aspects are  
235 required in order to refine such mathematical model. Along the same idea, identifying  
236 habitat heterogeneity (e.g. salinity, pH, temperature) is particularly important in order to  
237 identify potential hot-spots of aquatic transmission risks.

238 AIV inactivation rate in water is a key parameter for water-borne transmission. In  
239 the Camargue however, it seems that an inefficient transmission may appear only if this  
240 rate (28.75 ind. days.<sup>-1</sup> in the selected model) is increase with at least a factor 1 000  
241 (Figure 4B), which is biologically improbable. Reduce water contact rate is also a good  
242 way to reduce AIV infection. Here again, a decrease of at least 90% of this rate may lead  
243 an noticeable reduction of AIV infection in our model (Figure 4A). Disease eradication,  
244 or at least efficient disease control, seems to be possible mainly by reducing water  
245 contact. This last point could be of importance for public health authorities, even if  
246 practical solutions for such reduction may not be trivial in case of natural systems.

247 The recent spread of the HP H5N1 AIV is a matter of concern for public health  
248 authorities. Despite the fact that the relative contribution of wild water birds in the spread  
249 of the disease remains controversial (Gauthier-Clerc *et al.* 2007), the dynamics and  
250 pathways of virus dispersion has started to be elucidated (Kilpatrick *et al.* 2006). Recent  
251 studies reporting the effects of wild birds infections with HP H5N1 AIV highlighted that  
252 the virus replicate mainly and more longer in the host bird trachea than in the digestive  
253 tract (Sturm-Ramirez *et al.* 2005; Brown *et al.* 2006; Keawcharoen *et al.* 2008) suggesting  
254 that airborne transmission may be higher for HP than for LP AIV.

255 In artificial conditions (i.e. intensive farming), HP AIV are likely to be transmitted

256 by density or frequency dependent manner, because of confined environment and high  
257 rate of bird contacts. Nevertheless, in natural conditions, the mechanistic acquisition and  
258 persistence of AIV in water is probably similar both for LP and HP AIV. Brown et al.  
259 (2007a) recently provided evidences that HP H5N1 do not persist as long as LP AIV in  
260 water, at least under experimental conditions. From our results however, it seems that the  
261 reduction of the inactivation rate is still inefficient with a factor 1 000, suggesting that  
262 even if HP AIV do not persist as long as LP AIV in water, it remain potentially enough for  
263 being implicated in AIV epidemiology. Because inactivation rate seems to be the key  
264 parameter of AIV dynamic in wild birds, these results are of primarily importance to  
265 understand HP persistence and perpetuation in aquatic ecosystems.

266         Water-borne transmission could be a major determinant in the epidemiology of  
267 AIV. An increasing persistence of multiple strains concurrently within the environment is  
268 likely to translate into an increased risk of infection for animals and humans, but also to  
269 enhance the probability of host co-infection and viral reassortment (Spackman *et al.*  
270 2005). This underlines the potential role of the environment for AIV emergence and  
271 dispersion, and the urgent need of better considering ecological factors to properly assess  
272 the risk of emerging infectious diseases.

273

#### 274 **Acknowledgements**

275 We sincerely acknowledge our two anonymous referee for their very constructive remarks  
276 on the previous version of the manuscript. Thanks to Marco Andrello, Roman Biek,  
277 Hélène Broutin, Marc Choisy, Guillaume Constantin de Magny, Scott Duke-Sylvester,

278 Elsa Jourdain, Thierry Lefèvre, Franck Prugnolle, Leslie A. Real and Lance Waller for  
279 their valuable comments during the preparation of this paper. BR and JFG are supported  
280 by the EDEN project (EU grant GOCE-2003-010284 EDEN). CL is supported by a “Tour  
281 du Valat / Région Languedoc-Roussillon” PhD fellowship. CMC is supported by a  
282 “Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS)” post-doctoral fellowship. This  
283 publication is catalogued by the EDEN Steering Committee as EDEN0048  
284 (<http://www.eden-fp6project.net/>). The contents of this publication are the sole  
285 responsibility of the authors and don't necessarily reflect the views of the European  
286 Commission. This work was funded by the French “Agence Nationale de la Recherche”  
287 (ANR) “Santé-Environnement/Santé au travail”.

288

## 289 **References**

- 290 Alexander, D.J. 2000 A review of avian influenza in different bird species. *Vet Microbiol.*  
291 **74**, 3-13.
- 292 Anderson, R.M. & May R.M. 1982 Directly transmitted infectious diseases: Control by  
293 vaccination. *Science*. **273**, 1053-1060.
- 294 Anderson, R.M. & May, R.M. 1991 *Infectious diseases of humans: Dynamics and control.*  
295 Oxford: Oxford Science Publications.
- 296 Berthold, P. 2001 *Bird Migration: A General Survey.* Oxford: Oxford University Press.
- 297 Brown, J.D., Stallknecht, D.E. & Swayne, D.E. 2008 Experimental infection of swans and  
298 geese with highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) of asian lineage. *Emerg.*  
299 *Infect. Dis.* **14(1)**, 136-142.



300 Brown, J.D., Stallknecht, D.E., Beck, J.R., Suarez, D.L. & Swayne, D.E. 2006  
301 Susceptibility of North American ducks and gulls to H5N1 highly pathogenic avian  
302 influenza viruses. *J. Wild. Dis.* **12(11)**, 1663-1670.

303 Brown, J.D., Stallknecht, D.E., Valeika, S. & Swayne, D.E. 2007b Susceptibility of wood  
304 ducks to H5N1 highly pathogenic avian influenza virus. *J. Wild. Dis.* **43(4)**, 660-667.

305 Brown, J.D., Swayne, D.E., Cooper, R.J., Burns, R.E. & Stallknecht, D.E. 2007a  
306 Persistence of H5 and H7 influenza viruses in water. *Avian Dis.* **51**, 285-289.

307 Choisy, M. & Rohani, P. 2006 Harvesting can increase severity of wildlife disease  
308 epidemics. *Proc. R. Soc. B.* **273**, 2025-2034.

309 Codeço, C.T. 2001 Endemic and epidemic dynamics of cholera: the rôle of aquatic  
310 reservoir. *BMC Infect. Dis.* **1**, 1.

311 Collinge, S.K. & Ray, C. 2006 *Disease ecology*. Oxford: Oxford University Press. 227p.

312 Constantin De Magny, G., Paroissin, C., Cazelles, B., De Lara, M., Delmas, J.F. &  
313 Guégan, J.F. 2005 Modelling environmental impacts of plankton reservoirs on cholera  
314 population dynamics. In: Cancès E, Gerbeau JF, editors. *Mathematics and applications to*  
315 *biology and medicine*. Paris (France): EDP Sciences. vol. **14**, pp 156-173.

316 Cyranoski, D. 2005 China steps up drive to vaccinate all domestic birds. *Nature.* **438**, 406.

317 Daszak, P., Cunningham, A.A. & Hyatt, A.D. 2000 Emerging Infectious Diseases of  
318 wildlife – Threats to biodiversity and Human health. *Science.* **287**, 443-449.

319 Delogu, M., De Marco, M.A., Donatelli, I., Campitelli, L. & Catelli, E. 2003 Ecological  
320 aspects of influenza A virus circulation in wild birds of the western Palearctic. *Vet. Res.*

321 *Commun.* **27**, 101-106.

322 Dobson, A.P. & Meagher, M. 1996 The population dynamics of brucellosis in the  
323 yellowstone national park. *Ecology.* **77**, 1026–1036.

324 Garamszegi, L.Z. & Moller, A.P. 2007. Prevalence of avian influenza and host ecology.  
325 Proceedings of the Royal Society. *Proc. R. Soc. B* **274**, 2003-2012.

326 Gauthier-Clerc, M., Lebarbenchon, C. & Thomas, F. 2007 Recent expansion of highly  
327 pathogenic avian influenza H5N1: a critical review. *Ibis.* **149**, 202-214.

328 Grenfell, B.T. & Dobson, A.P. 1995 *Ecology of infectious diseases in natural populations.*  
329 Cambridge (UK): Cambridge University Press.

330 Hinshaw, S.V., Webster, R.G. & Turner, B. 1979 Water-borne transmission of influenza A  
331 viruses. *Intervirology* **11**, 66-68.

332 Ito, T., Okazaki, K., Kawaoka, Y., Webster, R.G. & Kida, H. 1995 Perpetuation of  
333 influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Arch. Virol.* **140**, 1163-1172.

334 Jourdain, E., Gauthier-Clerc, M., Bicout, D.J. & Sabatier, P. 2007 Bird migration routes  
335 and risk for pathogen dispersion into Western mediterranean wetlands. *Emerg. Infect. Dis.*  
336 **13**, 365-372.

337 Keawcharoen, J., van Riel, D., van Amerongen, G., Bestebroer, T., Beyer, W.E., van  
338 Lavieren, R., Osterhaus, A.D.M.E., Fouchier, R.A.M. & Kuiken, T. 2008. Wild ducks as  
339 long-distance vectors of highly pathogenic avian influenza virus (H5N1). *Emerg. Infect.*  
340 *Dis.* **14(4)**, 600-607.

341 Kilpatrick, A.M., Chmura, A.A., Gibbons, D.W., Fleisher, R.C., Marra, P.P. & Daszak, P.

342 2006 Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.  
343 **103**, 19368-19373.

344 Lebarbenchon, C., Chang, C.M., van der Werf, S., Aubin, J.T., Kayser, Y., Ballesteros, M.,  
345 Renaud, F., Thomas, F. & Gauthier-Clerc, M. 2007 Influenza A virus in birds during  
346 spring migration in the Camargue, France. *J. W. Dis.* **43**, 789-793.

347 Lebarbenchon, C., van der Werf, S., Thomas, F., Aubin, J.T., Azebi, S., Cuvelier, F.,  
348 Jeannin, P., Roca V., Chang, C.M., Kayser, Y., Roche B., Guégan, J.F., Renaud, F. &  
349 Gauthier-Clerc, M. 2007 Absence of detection of highly pathogenic H5N1 in migratory  
350 waterfowl in Southern France in 2005-2007. *Infect. Genet. Evol.* **7**, 604-608.

351 Markwell, D.D. & Shortridge, K.F. 1982 Possible waterborne transmission and  
352 maintenance of influenza viruses in domestick ducks. *Appl. Environ. Microb.* **43**, 110-116.

353 McCallum, H., Barlow, N. & Hone, J. 2001 How should pathogen transmission be  
354 modelled? *Trends Ecol. Evol.* **16**, 295–300.

355 Olsen, B., Munster, V.J., Wallensten, A., Waldenström, J., Osterhaus; A.D.M.E. &  
356 Fouchier, R.A.M. 2006 Global Patterns of Influenza A Virus in Wild Birds. *Science*. **312**,  
357 384–388.

358 Spackman, E., Stallknecht, D., Slemons, R., Winker, K., Suarez, D., Scott, M. & Swayne,  
359 D.E. 2005 Phylogenetic analyses of type A influenza genes in natural reservoir species in  
360 North America reveals genetic variation. *Virus Res.* **114**, 89-100.

361 Stallknecht, D.E., Kearney, M.T., Shane, S.M. & Zwank, P.J. 1990b Effects of pH,  
362 temperature, and salinity on persistence of avian influenza viruses in water. *Avian Dis.* **34**,

363 412-418.

364 Stallknecht, D.E., Shane, S.M., Kearney, M.T. & Zwank, P.J. 1990a Persistence of avian  
365 influenza viruses in water. *Avian Dis.* **34**, 406-411.

366 Sturm-Ramirez, K.M., Hulse-Post, D.J., Govorkova, E.A., Humber, J., Seiler, P.,  
367 Puthavathana, P., Buranathai, C., Nguyen, T.D., Chaisingh, A., Long, H.T., Naipospos,  
368 T.S., Chen, H., Ellis, T.M., Guan, Y., Peiris J.S. & Webster, R.G. 2005 Are ducks  
369 contributing to the endemicity of highly pathogenic influenza virus in Asia? *J. Virol.* **79**,  
370 11269-11279.

371 Thomas, F., Renaud, F. & Guégan, J.F. 2005 *Parasitism and Ecosystems*. Oxford: Oxford  
372 University Press. 231 p.

373 Tobin, P.C. & Björnstad, O.N. 2003 Spatial dynamics and cross-correlation in a transient  
374 predator-prey system. *J. Anim. Ecol.* **72**, 460–468.

375 van Gils J.A., Munster, V.J., Radersma, R., Liefhebber, D., Fouchier, R.A.M. & Klaassen,  
376 M. 2007 Hampered foraging and migratory performance in Swans infected with Low-  
377 pathogenic Avian Influenza A Virus. *PLoS One.* **1**, e184.

378 Wallensten, A. 2007. Influenza virus in Wild birds and mammals other than man.  
379 *Microbial Ecology in Health and Disease* **19**, 122-139.

380 Webster, R.G., Bean, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M. & Kawaoka, Y. 1992 Evolution  
381 and Ecology of Influenza A viruses. *Microbiol. Rev.* **56**, 152-179.

382

383 **Table legends**

384 Table 1: Parameter values used for simulations.

385

386 Table 2: Results of the Log-Likelihood ratio test (with one degree of freedom). DD:  
387 density-dependent transmission, FD: frequency-dependent transmission, and W: water-  
388 borne transmission. Table entries in bold indicate significant differences between two  
389 models. Continuum model shows a lower likelihood than model with water-borne  
390 transmission only and all models with combined transmission. The model which involved  
391 both a density dependent and a water-borne transmission process exhibits the highest  
392 likelihood.

393

394 **Figure legends**

395 Figure 1: Model outputs for the best estimation of the model on the basis of the  
396 epidemiological data. The model which involves water-borne and density-dependent  
397 transmission (black dashed line) shows the better adequation with the data (see also table  
398 2). Dashed red lines are confidence intervals for the observed data. The following  
399 parameters were used (i) density-dependent transmission:  $\beta = 5.0403e-4$ , (ii) frequency-  
400 dependent transmission:  $\phi = 77.7374$  and (iii) water-borne transmission:  $\omega = 5.1009$ .

401

402 Figure 2: Cross-correlation factors (CCF) between disease dynamics and the host  
403 community dynamics for the three different transmission patterns. A: Field data; B:  
404 density-dependent transmission; C: frequency-dependent transmission; and D: water-

405 borne disease transmission. Water-borne transmission shows a maximal cross-correlation  
406 centered on lag zero and it is the most similar to that obtained from the field data.

407

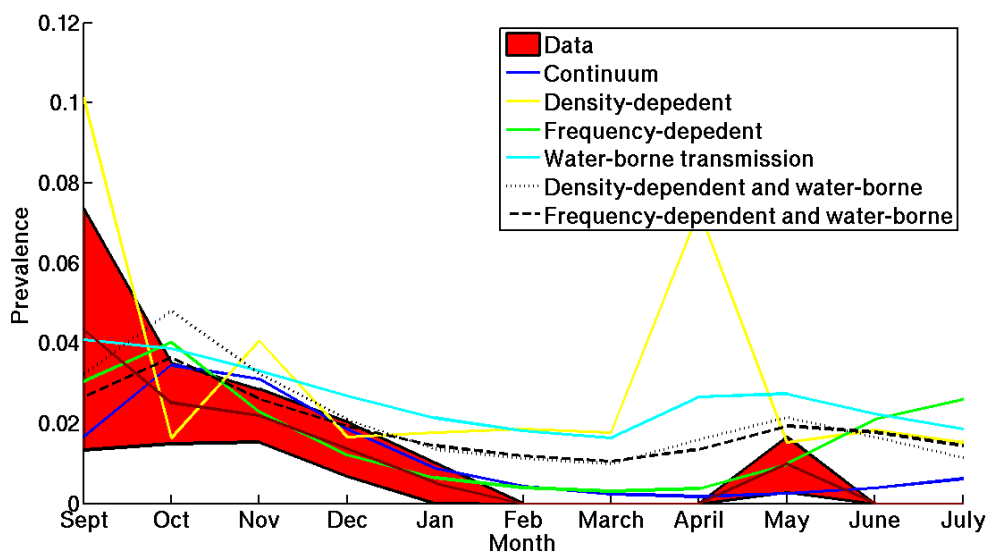
408 Figure 3: Impact of transmission route removed in the model which involves density-dependent  
409 and water-borne transmission. Removal of water-borne transmission ( $\omega = 0$ ) leads to a lower  
410 disease prevalence with a peak in May. Removal of density-dependent transmission ( $\beta = 0$ ) leads  
411 to a higher disease persistence than with density-dependent transmission only. Water-borne  
412 transmission solely leads to a similar dynamics (less amplified) as the one observed on the model  
413 involving both transmission routes (water-borne + density dependent transmission).

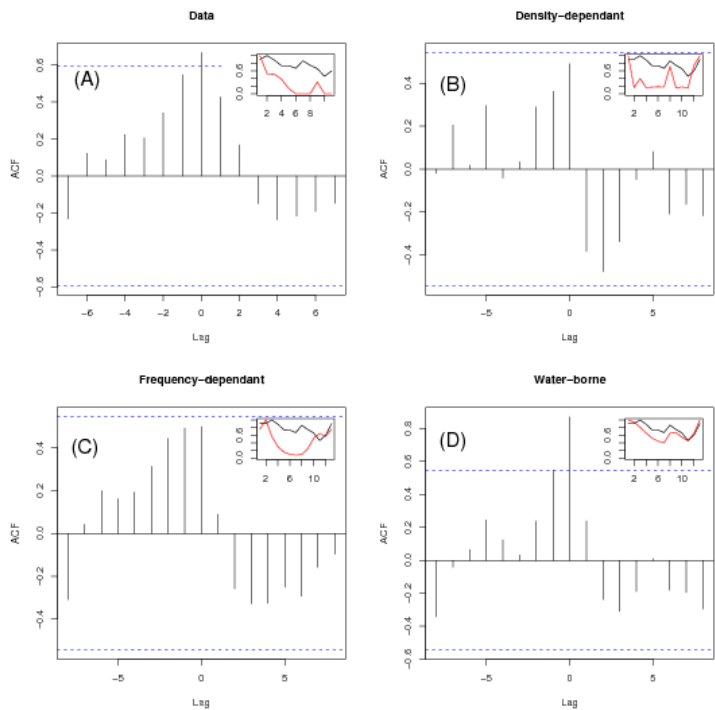
414

415 Figure 4: Impact of the water contact rate ( $w$ ) and viral inactivation rate ( $p$ ) on disease dynamics.  
416 Both parameters are involved differently in water-borne transmission and leads to contrasted  
417 dynamical consequences. The decrease of water-contact rate by a proportion of 90% is not enough  
418 to remove water-borne transmission (A). Increasing the viral inactivation rate by a factor of 1 000  
419 seems not enough to decrease transmission efficiency (B).

420

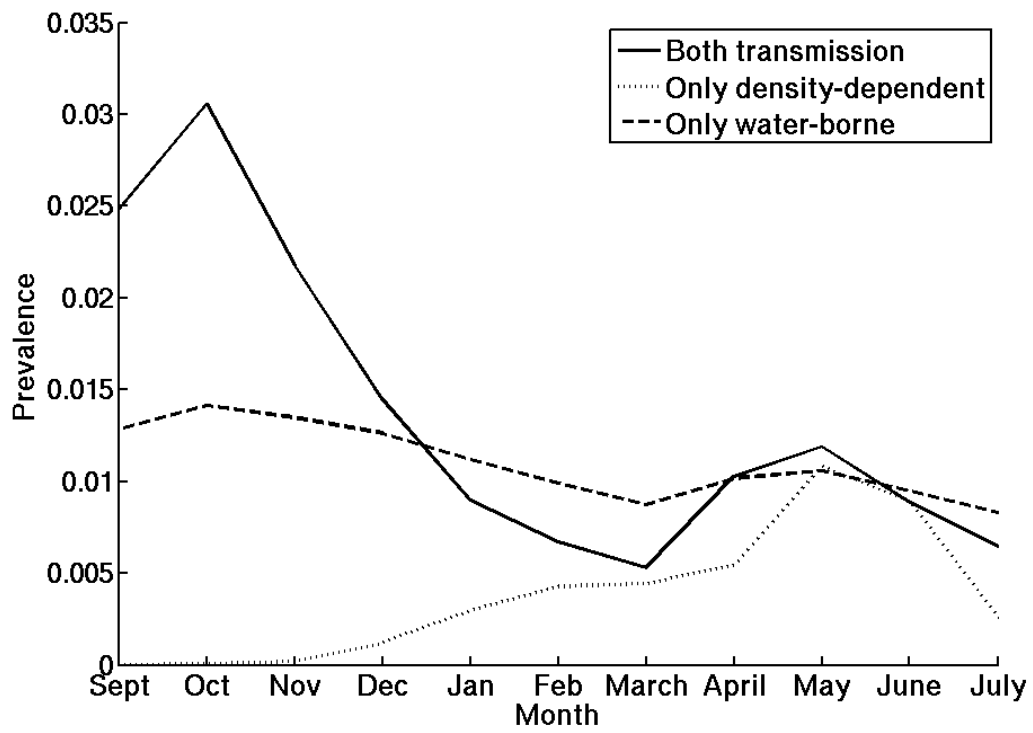
421 Figure 1





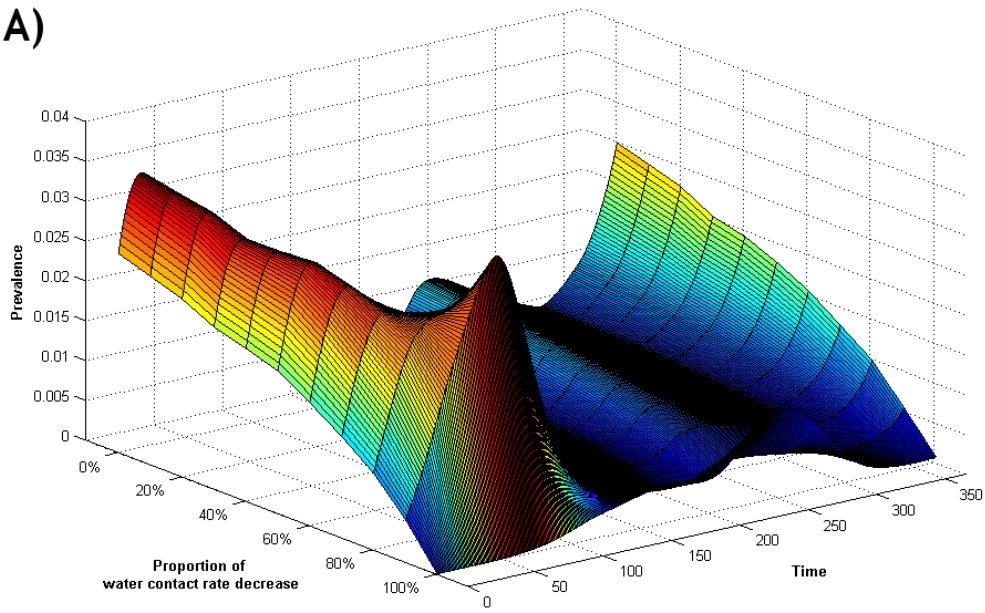


425 Figure 3

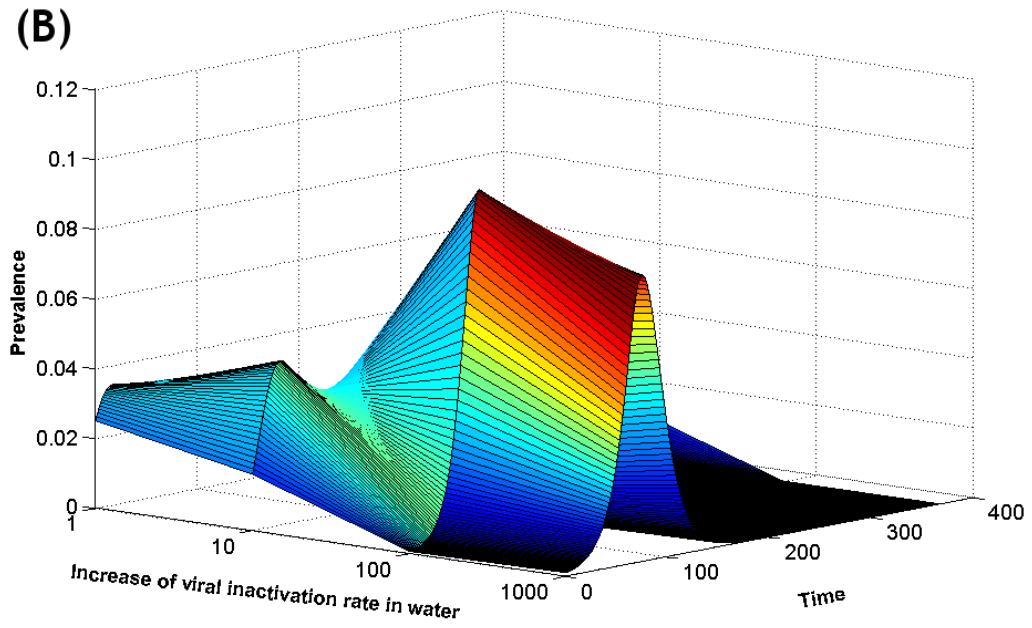


427 Figure 4

(A)



(B)



| Parameter | Definition   | Used values   | Comments   |
|-----------|--|---|--|
| $\sigma$  | Recovery rate per individuals                      | 7 days <sup>-1</sup>  | Timing during which the most intensive virus shedding occurs (Webster <i>et al.</i> 1978; Lu & Castro 2004)  |
| $\theta$  | Minimal viral load needed to initiate an infection | from 1 EID <sub>50</sub> to 10 <sup>4.7</sup> EID <sub>50</sub> | 10 <sup>4.7</sup> EID <sub>50</sub> is the minimal viral load recorded to initiate an infection with a LP AIV in experimental studies (Lu & Castro 2004). We voluntarily over-estimated $\theta$ in order to take into account the potential diversity of infectious efficiency of AIV. This also integrated the fact that small viral load have been detected from water samples (Ito <i>et al.</i> 1995), suggesting that it may be enough to initiate an infection in natural conditions. |
| $\gamma$  | Viral shedding per day per infected individuals    | from 1 EID <sub>50</sub> to 10 <sup>7</sup> EID <sub>50</sub>   | High titers of virus (10 <sup>7-8</sup> EID <sub>50</sub> ) have been detected in experimental infections of ducks with LP AIV (Webster <i>et al.</i> 1978). Recent studies investigated the replication of HP AIV on wild bird species have however recorded smaller titers (Brown <i>et al.</i> 2006, 2007b, 2008). We thus tested a wide range of values for $\gamma$ in order to consider these variations.  |
| $\pi$     | Viral particle inactivation rate in water          | from 1 days <sup>-1</sup> to 207 days <sup>-1</sup>             | Experimental studies showed that, depending of temperature, salinity and pH, AIV can persist in water up to 207 days (Stallknecht <i>et al.</i> 1990a, b).   |

|      | DD                                 | FD                                  | W                                   |
|------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| DD+W | <b>47.716(&gt;3.84, p&lt;0.05)</b> |                                     | <b>6.1036 (&gt;3.84, p&lt;0.05)</b> |
| FD+W |                                    | <b>13.406 (&gt;3.84, p&lt;0.05)</b> | <b>-9.030(&gt;3.84, p&lt;0.05)</b>  |

**Table 1:** Results of the Log-Likelihood ratio test (with one degree of freedom). DD represents the Density-Dependent transmission, FD the Frequency-Dependent transmission, and W the Water-borne transmission. Table entries in bold indicate significant differences between two models. Continuum model shows a lower likelihood than model with water-borne transmission only and all models with combined transmission. The model of density-dependence and water-borne transmission exhibits the highest likelihood.

# 1 **Online appendix**

2

## 3 **Disease data**

4 We collected and tested 2,389 fecal samples from 89 free-living avian species belonging to 12 orders.  
5 Birds were trapped from September 2005 to July 2006. The presence of avian influenza viruses (AIV)  
6 was detected by reverse transcription polymerase chain reaction amplification (RT-PCR) targeting the  
7 conserved matrix gene segment (Lebarbenchon *et al.*, 2007a,b). Twenty-six samples were positive for  
8 AIV (*i.e.* detection of virus in feces), but none were found positive for a highly pathogenic (HP) AIV  
9 virus. Details concerning samples collection and molecular analysis were previously published by  
10 Lebarbenchon *et al.* (2007a,b). Figure S1 represents the AIV prevalence in wild birds used in this  
11 study.

12

## 13 **Population dynamics of the whole avian community**

14 Ornithological data (Jourdain *et al.* 2007, Figure S2) provide the minimal population size for each  
15 species for each month. These population sizes were added up to quantify the population dynamics of  
16 the whole community. Within our framework, we assumed that the recorded abundance was reached  
17 at the end of the month.

18 We assumed that population fluctuations were only due to birth or death. In fact, the dynamic  
19 system is not changed by the fact that a bird will leave the community by migration rather than death.  
20 However, this assumption may introduce some confusion concerning the entry process. Indeed, if a  
21 bird is introduced in the community by migration, as Infectious or Recovered, rather than by birth, *i.e.*  
22 as Susceptible, this could influence the dynamics of the whole community. Different studies within  
23 the Mediterranean wild bird populations revealed low prevalences (1 to 4%) of AIV infection (De  
24 Marco *et al.* 2004, Lebarbenchon *et al.* 2007a) but a recent paper highlighted a higher prevalence (up  
25 to 12%) in Northern Europe (Wallensten *et al.* 2007). Hence, the prevalence observed in our study  
26 area cannot be due only to a migratory process. The introduction of infectious individuals within our  
27 study area should not exceed one percent at most and if we consider one percent of our births as

1

1

28 Infectious we obtain similar results for our analysis.

29         The duration of immunity to AIV is not well known, but we can reasonably assume that  
30 immunity will be mainly subtype-specific and that given the high mutation rate of AIV (Chen &  
31 Holmes 2006) immunity escape might occur every year. Thus, immune prevalence should not be  
32 bigger than maximal infectious prevalence observed elsewhere during one season. This leads to  
33 include a factor of vaccination rate at “birth”. The analysis of a community with an introduction of  
34 thirty percent of immune individuals (suggested by De Marco *et al.* 2004) at birth does not change  
35 results.

36         Assuming that a population increase leads to no deaths is a very strong hypothesis. However,  
37 we tried to add constant birth and death rates to this forced demographic parameter (*i.e.*  $b_m = b_m + c$  and  
38  $d_m = d_m + c$ ). We included into our different scenarios the maximal bird lifespan recorded in the  
39 Camargue ( $c = 20$  years<sup>-1</sup>). Table S1 presents the values of  $b_m$  and  $d_m$ .

40

#### 41 **Parameter estimations**

42 For simulations, we started our model at the disease-free equilibrium ( $S = N, I = R = B = 0$ ) with one  
43 infectious bird. Assuming that transient dynamics go on during ten years we ran our model for eleven  
44 years and removed the first ten years from our analysis. Results are similar for a transient length of  
45 one hundred and fifty years.

46         We wanted to fit our model against disease data collected for three transmission patterns:  
47 inter-individual transmission with a density-dependent process, inter-individual transmission with a  
48 frequency-dependent process and water-borne transmission.

49         First, we performed an exploratory fitting to define the most plausible values. We found  $\beta =$   
50  $0.001$  for inter-individual density-dependent transmission,  $\phi = 250$  for frequency-dependent  
51 transmission and  $\omega = 5$  for water-borne transmission. This exploratory fitting allowed us to select the  
52 correct range of values to be tested.

53         We minimized the negative log-likelihood function between the prevalence of infectious  
54 individuals for each month from model outputs and prevalence of infectious individuals observed in

55 our study area. Thus, we assumed that errors would be normally distributed (Choisy *et al.* 2007) with  
56 a variance  $\sigma^2$  and we minimized:

$$-LL(o(x)|d) = \log\left(\prod \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \frac{(f_m - o_m)^2}{2\sigma^2}\right)$$

57  
58 where  $f_m$  is prevalence observed on the field,  $o_m$  are prevalence from the model and  $x$  represents set of  
59 parameters. Indeed, we assumed that the field work had been performed during the maximal disease  
60 activity each month. However, if we use the mean or the minimal disease activity for each month  
61 from model outputs, we obtain also similar parameter estimations. We have selected random seed  
62 values:  $0.0005 < \beta < 0.1$  for density-dependent inter-individual transmission,  $50 < \phi < 1800$  for  
63 frequency-dependent inter-individual transmission and  $0.5 < \omega < 50$  for water-borne disease  
64 transmission. We chose these values to ensure a minimal disease activity. To quantify the weight of  
65 each transmission pathway on the others, we also estimated transmission parameters for combined  
66 transmissions, except for the combination between density and frequency-dependent transmission. To  
67 avoid problems of local minimum optimization, we repeated this procedure 100 times. Table 2 in the  
68 main text summarizes these results.

69

## 70 **Bibliography**

- 71 Chen, R. & Holmes, E.C. 2006 Avian Influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Mol.*  
72 *Biol. Evol.* **23**, 2336-2341.
- 73 Choisy, M., Rohani, P. & Guégan, J.F. 2007 Mathematical modelling in infectious diseases dynamics.  
74 In: Tibayrenc M, editors. *Encyclopedia of Infectious diseases: Modern approaches*. Chichester  
75 (USA): Wiley & Sons Ltd.
- 76 De Marco, M.A., Campitelli, L., Foni, E, Raffini E, Barigazzi G., Delogu, M., Guberti, V., Di Trani,  
77 L., Tollis, M. & Donatelli, I. 2004 Influenza surveillance in birds in italian wetlands (1992-1998): is  
78 there a host restricted viruses in sympatric ducks and coots. *Vet Microbiol.* **98**, 197-208.
- 79 Jourdain, E., Gauthier-Clerc, M., Bicoût, D.J. & Sabatier, P. 2007 Bird migration routes and risk for  
80 pathogen dispersion into Western mediterranean wetlands. *Emerg. Infect. Dis.* **13**, 365-372.

- 81 Lebarbenchon, C., Chang, C.M., van der Werf, S., Aubin, J.T., Kayser, Y., Ballesteros, M., Renaud, F.,  
82 Thomas, F. & Gauthier-Clerc, M. 2007b Influenza A virus in birds during spring migration in the  
83 Camargue, France. *J. Wild. Dis.* **43**, 789-793.
- 84 Lebarbenchon, C., van der Werf, S., Thomas, F., Aubin, J.T., Azebi, S., Cuvelier, F., Jeannin, P., Roca  
85 V., Chang, C.M., Kayser, Y., Roche B., Guégan, J.F., Renaud, F. and Gauthier-Clerc, M. 2007a  
86 Absence of detection of highly pathogenic H5N1 in migratory waterfowl in Southern France in 2005-  
87 2007. *Infect. Genet. Evol.* **7**, 604-608.
- 88 Lu, H. & Castro, A.E. 2004 Evaluation of the infectivity, length of infection, and immune response of  
89 a low-pathogenic H7N2 avian influenza virus in specific-pathogen-free chickens. *Avian Dis.* **48**, 263-  
90 270.
- 91 Wallensten, A., Munster, V.J., Latorre-Margalef, N., Brytting, M., Elmberg, J., Fouchier, R.A.M.,  
92 Franson, T., Haemig, P.D., Karlsson, M., Lundkvist, A., Osterhaus, A.D.M.E., Stervander, M.,  
93 Waldenström, J. & Olsen, B. 2007 Surveillance of Influenza A virus in migratory waterfowl in  
94 Northern Europe. *Emerg Infect Dis.* **13**, 404-411.
- 95 Webster, R.G., Yakhno, M., Hinshaw, V.S., Bean, W.J. & Murti, K.G. 1978 Intestinal influenza:  
96 Replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* **84**, 268-278.

97

98 **Table and Figure legends**

99 Table S1: Demographic parameters used in the model.

100

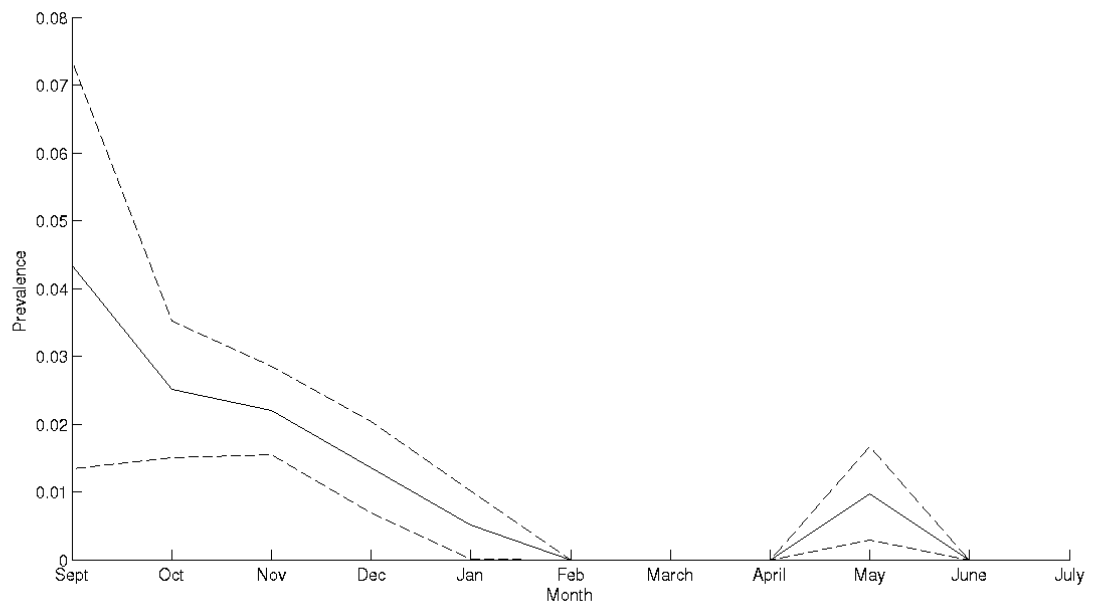
101 Figure S1: Influenza A virus prevalence in wild birds in the Camargue (South of France) between  
102 September 2005 and July 2006.

103 Figure S2: Population dynamics of bird community yearly present in the Camargue area.

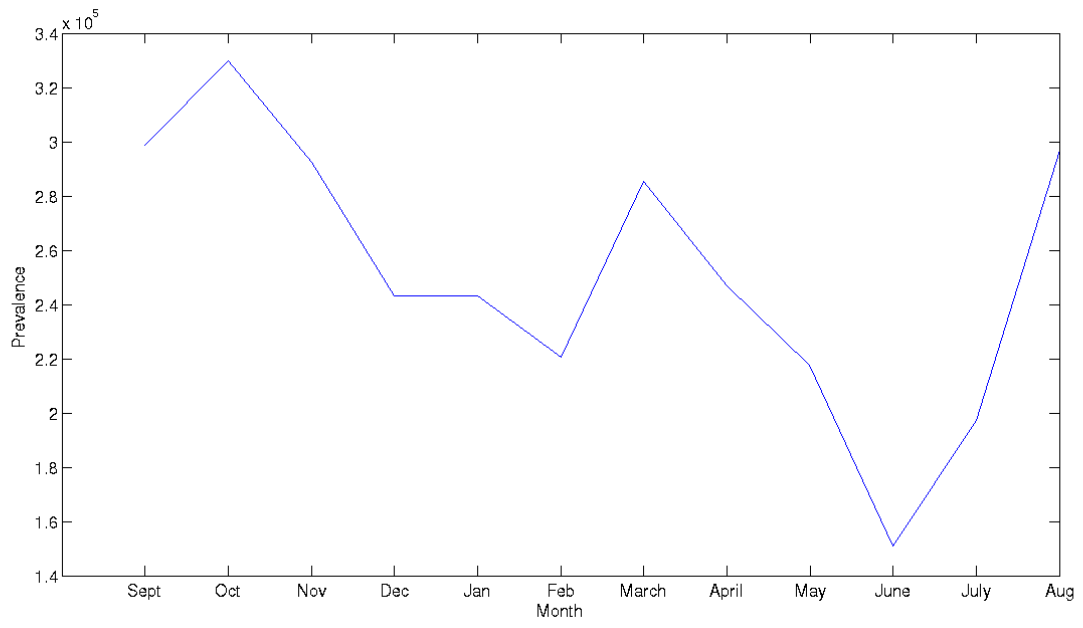
104



105 **Figure S1:**



107 Figure S2:





## Annexe B

ROCHE B.& GUÉGAN J.F. (2008) Community ecology and epidemiology of infectious diseases in wildlife : new theoretical insights. En révision à *Ecology*



Community ecology and epidemiology of infectious diseases in  
wildlife: new theoretical insights

May 15, 2008

**Short title:** The new framework of community epidemiology

**Keywords:** Community epidemiology, infectious diseases, community ecology, mathematical modeling

**Abstract word count:** 155 words

**Manuscript word count:** 5680 words

**Number of tables:** 0

**Number of figures:** 5

**Number of references:** 37

**Corresponding author:** Benjamin Roche

911, avenue Agropolis BP 64504

34394 Montpellier Cedex 5 France

Phone : +33.4.67.41.62.32

Fax : +33.4.67.41.62.99

## **Abstract**

Understanding the influence of host diversity, both in terms of vector and reservoir species composition and structure, on infectious disease dynamics is an under-estimated debate regarding the increasing occurrence of zoonotic diseases. So far, very few studies have focused on the impact of host biological diversity on diseases transmission. Here, using both a new theoretical approach and field data, we describe, first, the effect of host species community patterns on disease transmission. We then analyze the impact of the structure of the reservoir communities on directly-transmitted diseases and we compare these theoretical results with avian flu data. Afterwards, we define the effects of host species communities on vector-borne diseases, and we compare these theoretical findings with field data on West Nile Fever. We conclude that, in the current context of disease emergence, the integration of a species community perspective to understanding disease transmission in wildlife should be crucial for human health concerns.



# 1 Introduction

Wildlife diseases have known an increase of interest during the last years because of the profound impact they can have on human health (Daszak *et al.*, 2000) through contacts between humans and wild or domestic animals and between domestic animals and wildlife. Their importance has been confirmed by a quantitative study (Taylor *et al.*, 2001), which has shown that among the 1407 pathogens affecting human populations today, 61% are zoonotic agents and are mainly carried by wild animals. Moreover, if we only consider pathogens accepted as (re-)emerging, some 75% of them have an animal origin. In addition to exerting a strong effect on human health, these emerging pathogens may also lead to biodiversity loss (Daszak *et al.*, 2000; Schloegel *et al.*, 2006).

Several studies have shown that modifications of ecosystem dynamics, due to, for instance, increasing anthropogenization (Aaron & Patz, 2001), habitat fragmentation (Allan *et al.*, 2003; McCallum & Dobson, 2002), or biodiversity alteration (Dobson *et al.*, 2006; Kessing *et al.*, 2006), may drive disease dynamics in wildlife. Therefore, we wanted to analyze the impact of the structure and composition of 'natural' species communities on infectious disease dynamics.

Disease transmission can be modeled in two different ways. The first one is the density-dependent process. The term of density is often wrongly used (McCallum *et al.*, 2001) because population size and population density are often correlated. When the population increases, the contact rate among individuals within this population increases. This is typically the case of directly-transmitted diseases (McCallum *et al.*, 2001), in which the pathogen is directly transmitted from individuals of one reservoir species to subjects of another reservoir species through direct contact. The second way of modeling disease transmission is through a frequency-dependent process. Accordingly, the contact rate between individuals will not change if the population increases. This is the case, for instance, of sexually-transmitted diseases and vector-borne diseases, in which the pathogen can be transmitted from individuals of one reservoir species

to those of another reservoir species through one competent or several competent vector species.

The impact of the structure and composition of a community on disease dynamics will have different outcomes depending on the type of transmission. According to Rudolf and Antonovics (Rudolf & Antonovics, 2005), species addition can influence the transmission of a disease in a 'substitutive' or an "additive" way. In the case of the substitutive way the addition of one individual from a new invasive species leads to the loss of one individual from a resident species, therefore abundance remains constant. In the case of the 'additive' way, adding an individual from a new invasive species does not affect the abundance of the resident species.

Moreover, a theoretical study about the effect of, purely adding species which are less competent to transmit a disease (Dobson, 2004) showed that, in density-dependent diseases, an increase of species richness leads to an increase of  $R_0$  which represents the number of infections caused by a single infectious individual in a population that is wholly susceptible. This can be easily understood because adding new species increases the community abundance and therefore the contact rate among individuals. However, for frequency-dependent diseases, increasing the species richness leads to a decrease of disease transmission intensity. In this case, if contacts are uniformly distributed among individuals, an increase of abundance of poorly competent individuals leads to an increase of the number of 'wasted contacts'.

This effect was also described empirically, and is known as "dilution effect" (Ostfeld & Keesing, 2000a; Schmidt & Ostfeld, 2001). Richard Ostfeld and colleagues (Ostfeld & Keesing, 2000a; Schmidt & Ostfeld, 2001) hypothesized that "Any increase in the abundance of a poorly competent host will decrease disease prevalence in the vector population" (Ostfeld & Keesing, 2000a). Today, the dilution effect has been validated both empirically (Ostfeld & Keesing, 2000b) and experimentally (LoGiudice *et al.*, 2003) in the case of Lyme disease; and a similar effect has been described also for West Nile fever in Louisiana, USA (Ezenwa *et al.*, 2006).

However, 'additive' and 'substitutive' ways represent extreme cases. In this paper, we propose to analyze a third mode, the 'competitive' way, in which the abundance of each species is the results of all (direct or not) interactions among species within a given community.

## 2 Ecological framework

Since it is not possible to address all species interactions within local communities, we opted to use some well-known laws from the community ecology to define basic patterns of species composition and structure. We also consider two kinds of local communities.

The first one is the 'reservoir' species community (i.e., the 'reservoir community') which represents the host community in directly-transmitted diseases and corresponds to the 'vertebrate' host in vector-borne diseases (for instance, birds for the West Nile fever). To quantify the relationship between local individuals' abundance and species richness, we used the canonical Preston's law (Preston, 1948), normally applied for vertebrate reservoir communities (Bell, 2001). This law, which has been widely used for different systems across many taxonomic groups (Preston, 1962), and lies on strong theoretical basis (May, 1975), assumes a log-normal distribution between species richness and 'octave' of individuals' abundance, where one octave represents an abundance range according to the following equation:

$$s = s_0 e^{-(aR)^2} \quad (1)$$

where  $s$  is the number of species in one octave distant  $R$  octaves from the mode,  $a$  is a constant calculated from field experiments, and  $s_0$  is the number of species in the modal octave. However, knowing the relative abundance of the reservoir communities is not enough. Indeed, in order to analyze a wide range of host taxonomic groups, it is crucial to consider their demographic rate as well. In this study, we assume that birth and death rates are identical. A good way to quantify demographic rates is to quantify them

allometrically as follows (Leo & Dobson, 1996; West *et al.*, 1999):

$$r_i = 0.6M_i^{-0.27} \quad (2)$$

where  $r_i$  is the birth (and here also the death) rate, and  $M_i$  the average body mass for a given species  $i$ . The distributions of body mass can be modeled by using the relationship described by Cohen and co-workers (Cohen *et al.*, 2003) which associates the body mass rank of each species (from the lightest to the heaviest species) to the mean body mass of each species as follows:

$$\log(M_i) = a - b * \log(j) \quad (3)$$

where  $M_i$  is the average body mass species,  $a$  and  $b$  two constants, (i.e., 'Cohen's coefficients') and  $j$  the body mass rank. In this study, we assume that each octave represents a body mass rank.

The second kind of species community is the 'vector' community, which represents the biting insects in the case of vector-borne diseases (this community is irrelevant for directly-transmitted diseases). For this community, we quantified the relationship between individuals' abundance and species richness using a geometrical distribution, first proposed by Fischer and normally used to define the relative abundance of insect communities (Fisher *et al.*, 1943) :

$$s = \rho x^N / N \quad (4)$$

where  $s$  is the number of species which have  $n$  individuals,  $x$  a positive constant, and  $\rho$  an indicator of species diversity. Concerning the demographic rates in the "vector community", we assume that each vector species has a similar lifespan of 30 days (Spielman & D'Antonio, 2001) and that an infectious vector remains infectious until death (Spielman & D'Antonio, 2001).

More specifically, the relationships between species richness and individuals' abundance are two special cases of a more general distribution, the zero-sum binomial distribution (Hubbell, 2001). This distribution is geometrical only when the immigration rates are important and the distribution mode dominates the

whole distribution (Bell, 2001), therefore we used these two particular cases in order to be as close as possible to reality. Finally, as vector abundance is a key parameter for vector-borne diseases (Anderson & May, 1991), we controlled the ratio of individuals' abundance between vector and reservoir species community as follows:

$$N_{[1:m]} = N_{[1:m]} \left( \sum_{1:m}^m N_{[1:m]} + \sum_{j=m+1:m+n}^n N_j \right) * q \quad (5)$$

where  $q$  represents the ratio of relative abundance.

### 3 Epidemiological model

We used a classical Susceptible, Infectious and Removed (SIR) model (Anderson & May, 1991; Grenfell & Dobson, 1995) derived from a previous work on a multi-host disease system (Dobson, 2004). Its mathematical formulation is :

$$\frac{dS_i}{dt} = b_i N_i - \lambda_i - d_i S_i \quad (6)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \lambda_i - (\sigma_i + d_i) I_i \quad (7)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \sigma_i I_i - d_i R_i \quad (8)$$

The subscript  $i$  in this case denotes the species index. Species are organized into  $m + n$  host species. The population size of the host species  $N_i$  is divided into three groups according to the infectious status. The Susceptible ( $S$ ) class represents individuals which are immunologically naive. They can become Infectious ( $I$ ) with a rate  $\lambda_i$  (i.e., "force of infection") which depends on the type of disease, and finally Recovered ( $R$ ) when the infectious period is over (with the rate  $\sigma_i$ ).  $R$  individuals can not be infected again.

The parameter  $\lambda_i$  represents a multi-factorial process. One facet concerns the intrinsic susceptibility of the considered host species indicated by  $\tau_i$ . For simplicity, we assume here that this susceptibility is similar across individuals within a given species. However, considering only the susceptibility can introduce some

confusing factors as disease transmission is not a 'one-way' process. For example, tangential hosts may be infected, thus having a non-null susceptibility, but they can not infect other hosts due to their low parasitic load, which represents their infectiousness capacity. Therefore, our assumption that susceptibility is comparable within a whole community will lead to unrealistic dynamics for the tangential hosts, but not for the highly susceptible host species or the whole community. Indeed, we must analyze highly susceptible species or accept to under-estimate the number of infectious individuals in the whole community.

Moreover, we assume that susceptibility within a community is distributed as a truncated gamma-law, defined by the  $\alpha$  and  $\beta$  parameters. Since our main question could be reformulated on the basis of the impact of poorly susceptible hosts, we decided to underestimate their potential effect and assume that the most abundant species are also the most susceptible species. This is one of the four conditions needed for the dilution effect (Ostfeld & Keesing, 2000a). Other aspects of the "force of infection" parameter concern the inter- (and intra-) species transmission rate and the type of disease transmission.

In this study, we focus both on directly-transmitted and vector-borne diseases that are traditionally modeled using a density-dependent process and a frequency-dependent process, respectively (McCallum *et al.*, 2001; Grenfell & Dobson, 1995). In case of density-dependent transmission, the contact rate between individuals increases when the population size increases. Thus, this is intuitively the right transmission pathway for numerous directly-transmitted diseases, among wildlife or humans, despite the fact that in specific cases a frequency-dependent transmission may represent a better fitting model (Dobson & Meagher, 1996).

### **3.1 Framework for directly-transmitted disease**

The differences between directly-transmitted and vector-borne diseases can be easily defined in mathematical terms. In directly-transmitted diseases (density-dependent process), the force of infection can be

formulated as follows:

$$\lambda_i = \sum_{j=1}^n \phi_{ij} S_i \tau_i I_j \quad (9)$$

where  $\phi_{ij}$  represents the contact exerted by species  $j$  on species  $i$ ,  $n$  the reservoir species richness,  $\tau_i$  the susceptibility of species  $i$ , and  $I_j$  the number of infectious individuals from species  $j$ . For simplicity, we assume the same infectivity period (i.e., 7 days), and similar inter-species and intra-species transmission rates for all species. Hence,  $\phi_{ij} = \phi_{ji} \forall i, j, i \neq j$  and  $\phi_{ii} = \phi_{jj}$ .

### 3.2 Framework for vector-borne disease

Vector-borne diseases are more complex because we need to take into account two animal communities, a vector species community which has a species richness  $m$ , and a reservoir species community which has a species richness  $n$ . Moreover, vector species remain infectious until death (hence  $\sigma_{1:p} = 0$  and  $\sigma_{p+1:n} = 365/7$ ). The force of infection, defined as a frequency-dependent process, is:

$$\lambda_i = \sum_{j=1}^n \phi_{ij} S_i \tau_i \frac{I_j}{N_j} \quad (10)$$

The parameters are similar to those defined for equation (8), and  $N_j$  is the abundance of any species  $j$ . To analyze a vector-borne disease for which all vector species within a local community are generalist, we have to assume that the matrix contact is defined as follows:

$$\phi_{1:p,p+1:n} = \phi_{[p+1:n,1:p]} = \theta_{1:p} \frac{1}{n} \quad (11)$$

$$\phi_{p+1:n,p+1:n} = \phi_{1:p,1:p} = 0 \quad (12)$$

where  $\theta_{1:p}$  represents the average biting rate of all vector species. The generalist behavior of the vector species can be relaxed by replacing the term  $\frac{1}{n}$  by another one which may reflect the different trophic preferences of that vector species (see below). Moreover, as the risk for human health is strongly linked

to vector bites, we will focus on the infectious vector dynamics rather than on the infectious reservoir dynamics. We can now apply this theoretical framework to analyze how a disease is transmitted in realistic ecological communities.

## 4 Impact of species community characteristics on disease dynamics

One possible way to analyze disease transmission is to compute the  $R_0$  value. The most powerful way to do it is by estimating the dominant eigenvalue of the next-generation matrix (Diekmann *et al.*, 1990). This approximation is acceptable to determine if  $R_0$  is inferior, equal or superior to one (i.e., below, equal or above the epidemic threshold). However in our case this approximation is not sufficient because we want to analyze quantitatively the impact of the structure of a species community. Hence, we need to focus on two characteristics of the disease dynamics. The first one is the maximal disease prevalence of the most competent host species which is the most competent reservoir species in directly-transmitted diseases, or the most competent vector species for vector-borne diseases. We use this parameter as an estimation of the intensity of disease transmission, and we refer to it as 'maximal disease prevalence' quantified in proportion or absolute number of infectious individuals depending on the situation under study. The second characteristic is the disease prevalence at equilibrium which represents the disease persistence for the most competent reservoir or for the most competent vector species. We refer to this attribute as 'disease persistence'.

Since our system is non-linear with a large set of ordinary differential equations and it is quite complicated, an analytical analysis would not necessarily be more informative. Hence, we get the disease characteristics after removing twenty years of numerical resolution. We analyze four key parameters: (i)



distribution of body mass species, (ii) species community composition, in terms of evenness and richness, (iii) susceptibility distribution of both vector and reservoir species, and (iv) shape of the matrix contact.

#### 4.1 Impact of body mass species distribution

Intuitively, we can imagine that, in a SIR model, the body mass distribution should not impact on the maximal disease activity because the maximal disease prevalence occurs during the first stage of epidemic dynamics, when individuals' deaths are not necessarily important (Grenfell & Dobson, 1995). Indeed, the maximal disease prevalence is strongly linked to the infection strength and weakly to the demographic parameters, when we assume that the lifespan is longer than the infectious period (which is classically the case (Grenfell & Dobson, 1995), figure not shown)

On the contrary, disease persistence strongly depends on the demographic parameters, as they drive the renewal of susceptible individuals. A longer demographic period ensures, for a disease with a persistent immunity, a longer immune period, and as a consequence the persistence of a smaller susceptible population.

This idea is confirmed in directly-transmitted diseases (Figure 1A). However, the two parameters of the Cohen's law have different effects. The  $a$  coefficient, which reflects the intercept of the power-law relationship and hence the taxonomic group under study, influences negatively the disease prevalence at equilibrium. In other words, an increase of  $a$  leads to a decrease of disease persistence because the number of host species with a high body mass within the local community increases. Thus, the mean demographic rate will be slower when  $a$  increases. On the contrary, an increase of  $b$  leads to a decrease in richness of species with a high body mass within the community, and hence to an increase of the disease persistence. It is worth to stress that the final outcome does not change if we look at disease persistence in the whole species community, or only in the most competent species within the community.

For vector-borne disease (Figure 1B), a similar impact of the body mass species distribution in the reservoir community is observed because the mechanism is comparable. In theory, we could expect an opposite effect of the body mass species distribution in the vector species communities. Indeed, increasing the number of vector species with a lower body mass leads to an increase of the frequency of bites between vector and reservoir species (not shown).

From an ecological point of view, communities characterized by low body mass animals (e.g., rodents or small birds) should exhibit higher disease persistence than communities of large animals. This conclusion is correct within the SIR framework. Conversely, in a Susceptible-Infectious (SI) model, such as the rodent-borne diseases where individuals remain infectious until their death (Schmaljohn & Hjelle, 1997), disease patterns should be opposite because a longer lifespan means a longer infectious period. However, this relationship is not necessary the opposite because, if the individuals remain infectious all their life, the analysis of disease persistence is equivalent to the maximal disease prevalence which is not affected by the body mass species distribution. Hence, our conclusions remain correct for both SIR and SI models. Other parameters, such as the susceptibility distribution or the community structure, may also influence disease persistence; however the general conclusions will not be modified. In the next parts, we will focus on the maximal disease prevalence.

## **4.2 Impact of species susceptibility distribution**

Another key parameter is the susceptibility distribution among host species. Indeed, disease transmission should be modulated by the type(s) of host species which form the local community. In this section, we will keep species community characteristics constant (e.g., species richness or individual abundance) and will concentrate only on the impact of susceptibility distribution on disease dynamics.

In directly-transmitted diseases (Figure 2A), the mean of susceptibility distributions drives the level of

maximal disease prevalence. Hence, the replacement of a host species with another one, which is characterized by higher susceptibility, will increase disease transmission. However, it is also clear that the variance of susceptibility distribution does not influence the maximal disease prevalence. In other words, in the case of directly-transmitted diseases, two host communities with different variability in susceptibility will have similar maximal disease prevalences if there is a main reservoir species to transmit the disease.

For vector-borne disease the mean of susceptibility distributions of the vector and reservoir species communities drives the level of disease intensity as previously exposed (2 B and C). However, and differently than in directly-transmitted diseases, variance in the reservoir susceptibility leads to a higher decrease of maximal disease prevalence (Figure 2C). This can be explained by the fact the higher variance of the reservoir susceptibility leads to a larger number of poorly competent reservoir species and thus to an increased number of 'wasted bites' that do not infect reservoir individuals. Consequently, these reservoir individuals will not be able to infect other susceptible vector individuals. This is the direct application of the dilution effect, and this example highlights a frequent confusion about this effect. It is not the reservoir species richness which 'dilutes' the disease transmission but its variance in susceptibility (Ostfeld & Keesing, 2000b). Of course, in reality, reservoir species richness and susceptibility variance are often correlated; nevertheless it is important to separate susceptibility variability and species richness to emphasize the role of each component. Regarding the taxonomic species composition of both vectors and reservoirs within communities, it is likely that some groups (e.g. passerine birds for the West Nile fever or Anatid birds for the avian flu virus) may be more prone to spread wildlife infectious diseases than others.

### 4.3 Impact of species community composition

As previously said, the relationships between species richness and species abundance in communities are different depending on the taxonomic group under study (May, 1975; Fisher *et al.*, 1943; Preston, 1948). Directly-transmitted diseases are probably the simplest cases to study. An increase of species diversity leads to higher disease transmission as previously shown by Dobson (Dobson, 2004) (Figure 3A) since more individuals means more contacts among individuals. It is not so intuitive that the Shannon's index,  $H = \sum_i p_i * \log(p_i)$  where  $p_i = N_i / \sum_i N_i$ , can lead to a comparable result in the special case of the Preston's distribution (May, 1975). Indeed, a decrease of the Shannon's index leads to a decrease of the maximal disease prevalence. This conclusion is true if we focus on the prevalence of the most competent reservoir species. Conversely, if we focus on the maximal disease prevalence within the whole community, we can observe an opposite effect (not shown). Hence, the number of infectious individuals increases more slowly than the total community abundance.

These conclusions remain true when contacts between host species within communities and humans are density-dependent, i.e. if the probability of human infection increases with the number of infectious hosts. In vector-borne diseases, where the probability of human infection increases with the frequency of infectious hosts, the situation becomes more complex as the system is then composed of two components (vector and reservoir species communities). To our knowledge, we have never seen in the literature a study that focus on the impact of the vector species community on the maximal disease prevalence. We can intuitively think that an increase of the vector species richness (Figure 3B) can lead to an increase of disease prevalence. However, it is not the vector species richness on its own which is responsible for this result, but the ratio between the total vector and the total reservoir abundance.

The second component concerns the impact of the reservoir species community (LoGiudice *et al.*, 2003; Schmidt & Ostfeld, 2001). We have split the two main components of the reservoir species community,

i.e. diversity and susceptibility, in order to test independently their influence. We have already demonstrated that the variance of reservoir susceptibility distribution leads to a dilution effect when the mean of the reservoir susceptibility distributions drives the level of disease activity. However, there is also a mixed effect between the mean of reservoir susceptibility and the reservoir species richness. For a low mean of reservoir susceptibility, the increase of reservoir species richness leads to a decrease of maximal disease prevalence. Conversely, when the mean of reservoir susceptibility is too elevated, this pattern is scrambled due to the large number of highly competent reservoir species(Figure 3C).

So far, we have described the constraints exerted on maximal disease prevalence by the different characteristics of the vector and reservoir species community. However, we think that it is important also to understand the impact of the combination of these constraints on the dilution effect. Now, we focus on the dilution capacity, characterized by the ratio between the number of infectious individuals and the maximal and minimal variance in the reservoir susceptibility distribution Figure. The dilution capacity highlights the maximal dilution effect which can be exerted in different epidemiological situations. As a consequence, any increase in vector species richness leads to a decrease in the dilution capacity. This could be explained by the fact that 'wasted bites' (bites on poorly competent reservoir species) could be compensated by all the other vectors biting highly competent reservoir species. This effect is clear when reservoir species richness is relatively low. On the other side, a high vector species richness could be helpful to start an epidemic when the reservoir species richness is also important (Figure 3D). Similarly, an increase of reservoir species richness leads to an increase of the dilution capacity as it is linked to a larger number of poorly competent reservoir species. This effect is visible for the highest vector species richness.

However, in this case, we relaxed the assumption of a constant ratio between vector and reservoir individual abundance because there is no evidence of a relation between these two host communities. If we

had kept that assumption, an increase of reservoir species richness would have meant also an increase of vector individual abundance, and, indirectly, higher reservoir species richness could have led to a decrease of the dilution capacity.

These are interesting results because they underline that the same vector-borne disease, in two different situations, can exhibit different relationships between reservoir species richness and maximal disease prevalence. As a consequence, the dilution's effect becomes anecdotal and dependent on specific local conditions.

#### **4.4 Impact of species contact distribution**

The last important community characteristic is the contact pattern between host species. All previous results were based on the same inter-species and intra-species contact rates for directly-transmitted diseases and for vector-borne diseases with generalist vector species. This theoretical study would not be complete without relaxing these assumptions.

In directly-transmitted diseases, contact pattern and intensity can take various forms. To simplify, we assume a hierarchical matrix with two parameters (i) inter-species contact rate, and (ii) number of hierarchical inter-connected levels. We rank each host species by its susceptibility and each species of rank  $k$  will be connected to species with rank  $k + c$ , where  $c$  represents the number of hierarchical levels connected. When  $c$  increases, the number of connections between host species increases also.

An interesting result is the existence of a threshold for the global diffusion of a disease within a community (Figure 4A). The connectivity between host species seems to play a minor role since inter-species contact rate is enough to link most competent host species to the lowest competent host species. This is explained by the hierarchical structure of the contact patterns and could be assimilated to a 'cascade effect'. It underlines also the necessity to identify all possible transmissions within a community to fully understand

disease transmission; otherwise we take the risk of overestimate the role for most competent species in disease transmission.

In vector-borne diseases, connectivity is similarly complex. To understand the different scenarios, we first computed a simple system with only two vector species and two reservoir species. Each vector species has a given preference for reservoir species 1 which we call  $p_i$  where  $i = [1, 2]$ . Hence, when  $p_i$  tends to one, the vector species tends to be specialist for the first reservoir species, and when  $p_i$  tends to zero, the vector species tends to be specialist for the second reservoir species. Three different situations can be identified (Figure 4B). First, when  $p_1$  and  $p_2$  tend to 0.5, we have two generalist vector species as described before and we call this situation 'generalist'. However, this behavior is not the most efficient for disease transmission because we observe a medium level of maximal disease prevalence. The second situation, called 'specialist', arises when both  $p_1$  and  $p_2$  tends to one or to zero, leading to a clear increase of maximal disease prevalence. In this case, both vector species are specialized for the same reservoir species and thus the maximal disease prevalence is higher also in the focal reservoir species. Finally, when  $p_1$  and  $p_2$  tends to one and to zero respectively, or when  $p_1$  and  $p_2$  tends to zero and to one, we can observe a higher disease transmission than in the generalist situation, but a lower disease transmission than in the specialist case. Actually, in this third so-called 'distributed' situation, each vector species is specialized for different reservoir species and this can be assimilated to the behavior of two disconnected systems.

This is a simple model with two vector species and two reservoir species; if we want to mimic what happens in a real natural community, we need to use a more sophisticated model. Nevertheless, the new results are still comparable to those obtained with the simple model (Figure 4C).

## 5 Is the theory fit for real data?

We then tested whether our theoretical findings could match actual epidemiological situations as observed in wildlife diseases. This analysis is not exhaustive or fully accurate because we had to introduce some simplifications. Indeed, our aim was only to define the potential impact of the community context to better understand real situations in wildlife diseases. First of all, we computed the susceptibility distribution of three different diseases, avian influenza, Lyme disease and West Nile fever, in order to obtain the proportion of species with a given susceptibility. Of course, this susceptibility species distribution must be used cautiously in natural field conditions, in which a given disease is known to be transmitted between host species.

We estimated vector and reservoir species susceptibility distribution in West Nile fever by using experimental published studies (Goddard *et al.*, 2002; Komar, 2003), and we fitted it with a polynomial regression. We followed a similar approach for Lyme disease by using accurate susceptibility data from previous studies (LoGiudice *et al.*, 2003). Finally, since to our knowledge this kind of study does not exist for avian influenza, we made use for this disease of global data from a recent review on thirty five different bird species (Olsen *et al.*, 2006). These susceptibility distributions are shown in Figure 5A.

To test our theoretical framework against real situations of avian influenza, we computed the bird community context in situations encountered in Northern Europe and in Camargue (Southern France). We set the Cohen's parameters to obtain realistic body mass species for this community (see Figure legends to figure5). Hence, considering the community characteristics of these birds is enough to reproduce the disease persistence observed in these both situations (Lebarbenchon, ???; Fouchier *et al.*, 2003) (Figure 5B). This first encouraging result on a directly-transmitted disease shows that the host community context can really drive disease persistence.

West Nile fever allowed us to test a different situation as this is a vector-born disease with large vector and



reservoir spectra. If the community context is really a key factor, then we should be able to define disease situations only by analyzing mosquito and bird species richness. Hence, we calculated the relationship between vector and reservoir species richness by considering the computed susceptibility distribution and the suitable community characteristics (see Figure 5 Legend) in two different situations (Figure 5C): (i) West Nile fever in Louisiana (Ezenwa *et al.*, 2006), and (ii) West Nile fever in California (Reisen *et al.*, 2004). A good adequacy is observed between data and model simulations (black circles). More specifically, our assumption that all vector species are generalists within a local community is a correct (enough) approximation, because it could be reproduced in a real situation. Moreover, the discrepancy between model (vector and reservoir species richness used to reproduce the disease persistence) and real data (vector and reservoir species richness found in the field study) is narrow and could be potentially attributed to mosquito and (or) bird species, that were not sampled in the field for some technical reasons.

## 6 Discussion: Extending current theories

In this work we demonstrate that current theories and previous theoretical work (Dobson, 2004) about the impact of host diversity (e.g., dilution effect (Ostfeld & Keesing, 2000b)) on disease dynamics remain valid. However, these theories could be challenged if considered from a species community perspective. By separating contact patterns and susceptibility we underline their respective role. Although the dilution effect is theoretically correct, its 'capacity' is modulated by the vector species richness and/or the vector individual abundance. Hence, the disease dilution seems to be less evident to observe in certain categories of diseases with a large range of vector species, like the West Nile fever, whereas is more obvious in case of diseases with a very small number of competent vector species, like the Lyme disease. In a different way, a dilution effect can be found also in directly-transmitted diseases if we focus on the maximal

disease prevalence in proportion of infectious individuals rather than on absolute number of infectious individuals for the whole community. This possible confounding effect should be considered in the case of field studies. Indeed, the community context imposes different constraints especially on the relationship between species richness and abundance, and these relationships could have profound impacts on the disease transmission.

Our most important 'take-home' message is that disease transmission should be understood, or at least considered, in its real 'community context'. Analyzing disease behavior by considering only one vector and/or one reservoir species will not be very useful to prevent and control infectious diseases in wildlife, except for some rare exceptions with low number of host species concerned. This is especially important for emerging infectious diseases as they have, as a general rule, a large host spectrum (Woolhouse *et al.*, 2005).

Finally, this study is the first to consider the role of the community context in disease transmission in wildlife. Of course, more work needs to be done to thoroughly understand all the effects exerted by the characteristics of the species community on disease transmission. We think that the next step should be to understand the dynamic outcomes within a community. Indeed, we have here assumed that all host species have the same birth and death rates, but many species have different life cycles, and this represents one of the most important sources of complexity in ecological dynamics (Bjornstad & Grenfell, 2001). In this context, dynamic modeling could lead to non intuitive results. In addition, evolutionary and spatio-temporal processes should also be taken into account to better capture the reality of disease transmission in complex natural conditions.

## 7 Acknowledgments

We sincerely acknowledge the many colleagues who reviewed and improved this manuscript. In particular, we thank Marc Choisy, Camille Lebarbenchon and Franck Prugnolle for their helpful comments. BR and JFG are sponsored by the Institut de Recherche pour le Développement and the Centre National de la Recherche Scientifique, and acknowledge support from the EDEN project (EU grant GOCE2003010284 EDEN). This publication is catalogued by the EDEN Steering Committee as EDEN089 (<http://www.edenfp6project.net/>). The contents of this publication are the sole responsibility of the authors and do not necessarily reflect the views of the European Commission.

## References

- Aaron, J.L. & Patz, J.A. (eds.) (2001). *Ecosystem change and public health: a global perspective*. John Hopkins University Press.
- Allan, B.F., Keesing, F. & Ostfeld, R.S. (2003). Effect of forest fragmentation on lyme disease risk. *Conservation biology*, 17, 267–272. 149.
- Anderson, R. & May, R. (1991). *Infectious diseases of humans: Dynamics and control*. Oxford Science Publications.
- Bell, G. (2001). Neutral macroecology. *Science*, 293, 2413–2418. 374.
- Bjornstad, O.N. & Grenfell, B.T. (2001). Noisy clockwork: time series analysis of population fluctuations in animals. *Science*, 293, 638–643. 274.
- Cohen, J.E., Jonsson, T. & Carpenter, S.R. (2003). Ecological community description using the food web, species abundance, and body size. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 1781–1786. 285.

- Daszak, P., Cunningham, A.A. & Hyatt, A.D. (2000). Emerging infectious diseases of wildlife—threats to biodiversity and human health. *Science*, 287, 443–449.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J.A. & Metz, J.A. (1990). On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J Math Biol*, 28, 365–382. 218.
- Dobson, A. (2004). Population dynamics of pathogens with multiple host species. *Am Nat*, 164 Suppl 5, S64–S78. 82.
- Dobson, A., Cattadori, I., Holt, R.D., Ostfeld, R.S., Keesing, F., Krichbaum, K., Rohr, J.R., Perkins, S.E. & Hudson, P.J. (2006). Sacred Cows and Sympathetic Squirrels: The Importance of Biological Diversity to Human Health. *PLoS Med*, 3, e231. 271.
- Dobson, A. & Meagher, M. (1996). The population dynamics of brucellosis in the yellowstone national park. *Ecology*, 77, 1026–1036.
- Ezenwa, V.O., Godsey, M.S., King, R.J. & Guphill, S.C. (2006). Avian diversity and West Nile virus: testing associations between biodiversity and infectious disease risk. *Proc Biol Sci*, 273, 109–117. 205.
- Fisher, R.A., Corbet, A.S. & Williams, C.B. (1943). The relation between the number of species and the number of individuals in a random sample of an animal population. *The Journal of Animal Ecology*, 12, 42–58. 257.
- Fouchier, R.A.M., Olsen, B., Bestebroer, T.M., Herfst, S., van der Kemp, L., Rimmelzwaan, G.F. & Osterhaus, A.D.M.E. (2003). Influenza a virus surveillance in wild birds in northern europe in 1999 and 2000. *Avian Dis*, 47, 857–860.

- Goddard, L.B., Roth, A.E., Reisen, W.K. & Scott, T.W. (2002). Vector competence of California mosquitoes for West Nile virus. *Emerg Infect Dis*, 8, 1385–1391.
- Grenfell, B.T. & Dobson, A.P. (eds.) (1995). *Ecology of infectious diseases in natural populations*. Cambridge University Press.
- Hubbell, S.P. (2001). *The unified neutral theory of biodiversity and biogeography*. Princeton University Press.
- Kessing, F., Holt, R. & Ostfeld, R. (2006). Effects of species diversity on disease risk. *Ecology Letters*, 9.
- Komar, N. (2003). West Nile virus: epidemiology and ecology in North America. *Adv Virus Res*, 61, 185–234.
- Lebarbenchon, C. (????). Gripes aviaires en camargue.
- Leo, G.A.D. & Dobson, A.P. (1996). Allometry and simple epidemic models for microparasites. *Nature*, 379, 720–722. 165.
- LoGiudice, K., Ostfeld, R.S., Schmidt, K.A. & Keesing, F. (2003). The ecology of infectious disease: effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 567–71. 206.
- May, R.M. (1975). *Patterns of species abundance and diversity*, Harvard University Press, chap. 4, pp. 81–120. 301.
- McCallum, H., Barlow, N. & Hone, J. (2001). How should pathogen transmission be modelled? *Trends Ecol Evol*, 16, 295–300. 236.
- McCallum, H. & Dobson, A. (2002). Disease, habitat fragmentation and conservation. *Proc Biol Sci*, 269, 2041–2049.

- Olsen, B., Munster, V.J., Wallensten, A., Waldenström, J., Osterhaus, A.D.M.E. & Fouchier, R.A.M. (2006). Global Patterns of Influenza A Virus in Wild Birds. *Science*, 312, 384–388.
- Ostfeld, R.S. & Keesing, F. (2000a). Biodiversity and disease risk : The case of lyme disease. *Conservation Biology*, 14, 722–728. 132.
- Ostfeld, R.S. & Keesing, F. (2000b). The function of biodiversity in the ecology of vector-borne zoonotic diseases. *Canadian Journal of Zoology*, 78, 2061–2078. 131.
- Preston, F.W. (1948). The commonness, and rarity, of species. *Ecology*, 29, 254–283. 258.
- Preston, F.W. (1962). The canonical distribution of commonness and rarity: Part i. *Ecology*, 43, 185–215.
- Reisen, W., Lothrop, H., Chiles, R., Madon, M., Cossen, C., Woods, L., Husted, S., Kramer, V. & Edman, J. (2004). West nile virus in california. *Emerg Infect Dis*, 10, 1369–1378.
- Rudolf, V.H.W. & Antonovics, J. (2005). Species coexistence and pathogens with frequency-dependent transmission. *Am Nat*, 166, 112–118. 95.
- Schloegel, L.M., Hero, J.M., Berger, L., Speare, R., McDonald, K. & Daszak, P. (2006). The decline of sharp-snouted day frog (*tadactylus acutirostris*): The first documented case of extinction by infection in a free-ranging wildlife species? *EcoHealth*, 3, 35–40.
- Schmaljohn, C. & Hjelle, B. (1997). Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis*, 3, 95–104.
- Schmidt, K.A. & Ostfeld, R.S. (2001). Biodiversity and the dilution effect in disease ecology. *Ecology*, 3, 609–619. 151.
- Spielman, A. & D'Antonio, M. (2001). *Mosquito: A Natural History of Our Most Persistent and Deadly Foe*. Hyperion.

Taylor, L.H., Latham, S.M. & Woolhouse, M.E. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356, 983–989. 166.

West, G.B., Brown, J.H. & Enquist, B.J. (1999). The fourth dimension of life: fractal geometry and allometric scaling of organisms. *Science*, 284, 1677–1679.

Woolhouse, M., Haydon, D. & Antia, R. (2005). Emerging pathogens: the epidemiology and evolution of species jumps. *TREE*, 20, 238–244.

## 8 Figures



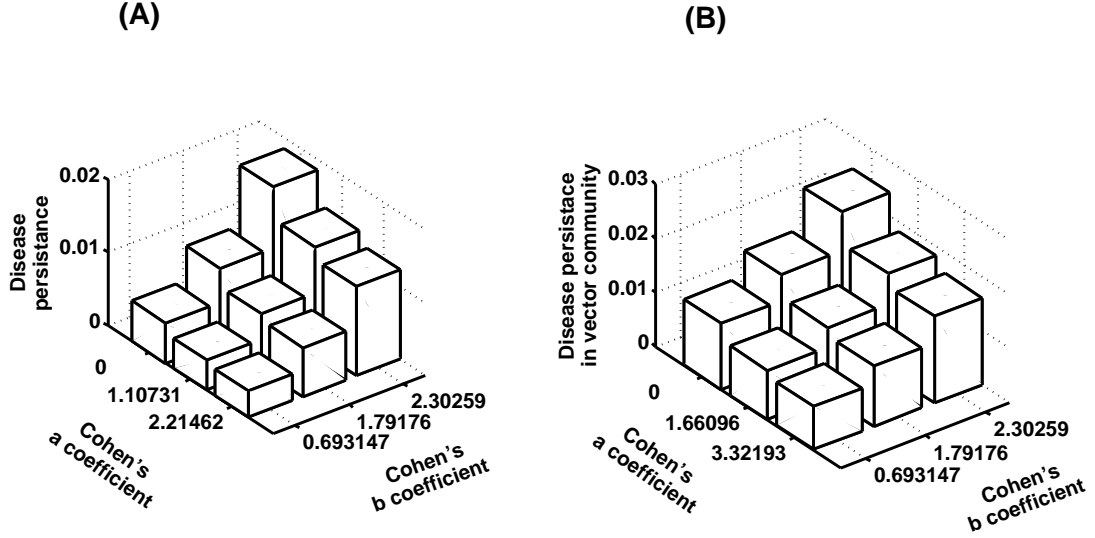


Figure 1: Graphical illustration of the relationship between body mass distribution and disease persistence. (A) For directly-transmitted diseases, a high intercept, represented by parameter  $a$ , leads to a high number of reservoir species with high body mass. By allometric relationship, this leads to lower demographic rates and, thus, to a lower number of susceptible individuals at the equilibrium. Conversely, a higher diversity of body mass species, represented by coefficient  $b$ , leads to a higher number of species with a low body mass and thus, by allometric relationship, to a higher number of susceptible individuals at the equilibrium, and finally to a higher disease persistence. (B) For vector-borne diseases, a similar relationship is shown for the reservoir community. Parameters used (A):  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $n = 8$ ,  $\sigma = 365/7$ ,  $\tau_{1:n} = 0.5$ ,  $\phi_{[i,i]} = 10^{-3}$ ,  $\phi_{[i,j],i \neq j} = \frac{10^{-3}}{28}$ . (B):  $z_R = 0.1$ ,  $Y_{0R} = 10$ ,  $n = 8$ ,  $\sigma_R = 365/7$ ,  $\tau_{1:n} = 0.5$ , ratio=2,  $m = 1$ ,  $b_V = d_V = 12.51$ ,  $\sigma_V = 0$ ,  $\theta = 365/10$

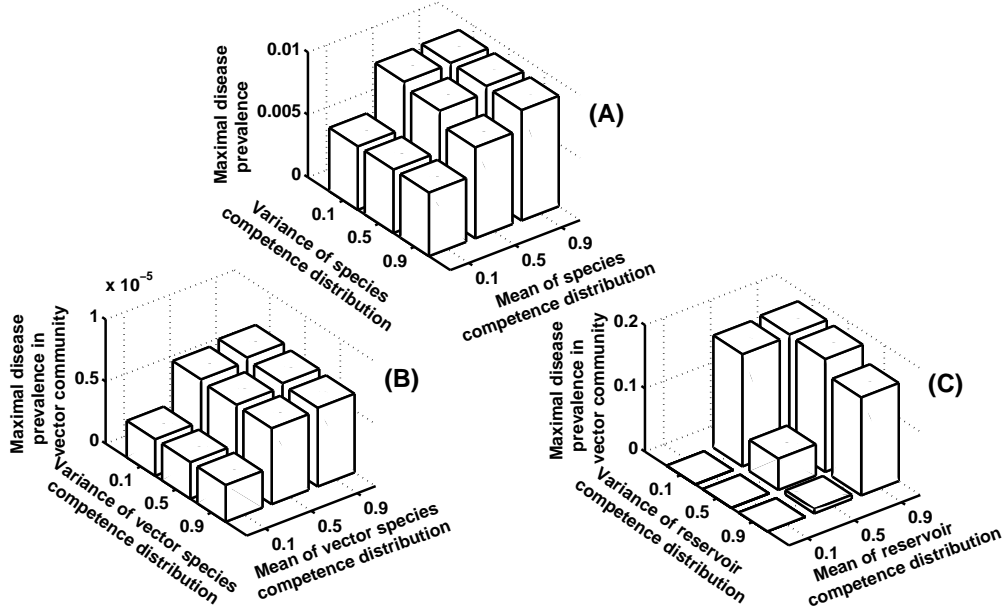


Figure 2: Relationship between susceptibility distribution and maximal disease prevalence. (A) In directly-transmitted diseases, maximal disease prevalence is driven by the mean of the susceptibility distributions. Hence, two communities with different susceptibility variability, but similar susceptibility mean, will show comparable maximal disease prevalence. (B) In vector-borne diseases, a similar result is shown for the vector community. However, for the reservoir community (C), although the susceptibility mean drives the level of maximal disease prevalence, the susceptibility variability will 'dilute' disease transmission, in accordance with previous works by Ostfeld and colleagues. Parameters used: (A):  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $n = 8$ ,  $a = 0.6931$ ,  $b = 0$ ,  $\sigma = 365/7$ ,  $\phi_{[i,j]_{i \neq j}} = 10^{-3}$ ,  $\phi_{ii} = 1$  (B):  $z_R = 0.1$ ,  $Y_{0R} = 10$ ,  $n = 33$ ,  $a_R = 0.6931$ ,  $b_R = 0$ ,  $\sigma_R = 365/7$ ,  $m = 33$ ,  $b_V = d_V = 12.5137$ ,  $\sigma_V = 0$ ,  $\alpha_R = 0.5$ ,  $\beta_R = 1$ ,  $\rho = 2$ ,  $\theta = 365/10$  (C):  $z_R = 0.1$ ,  $Y_{0R} = 10$ ,  $n = 33$ ,  $a_R = 0.6931$ ,  $b_R = 0$ ,  $\sigma_R = 365/7$ ,  $m = 1$ ,  $b_V = d_V = 12.5137$ ,  $\sigma_V = 0$ ,  $\tau_V = 0.5$ ,  $\rho = 2$ ,  $\theta = 365/10$

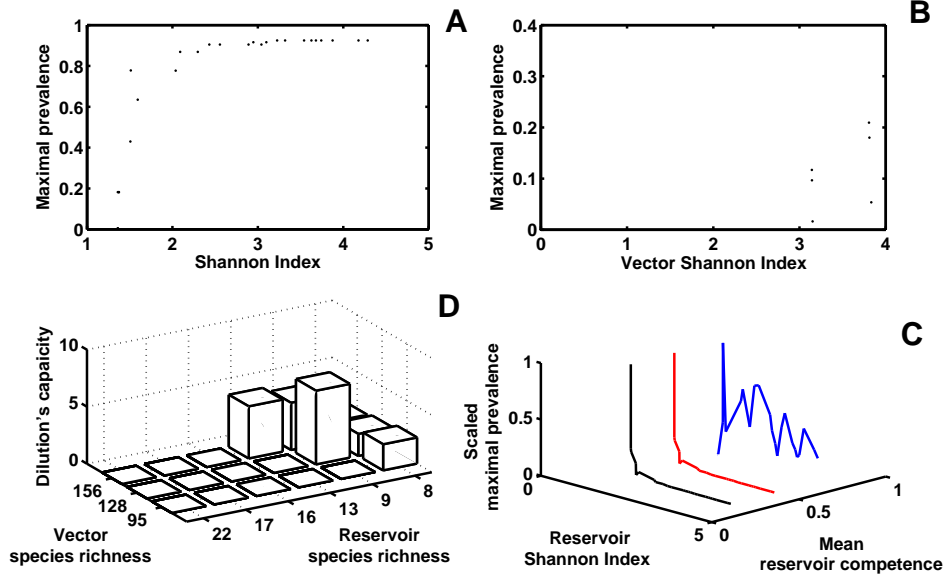


Figure 3: Relationship between species community characteristics and maximal disease prevalence. (A) In directly-transmitted diseases, an increase of the Shannon's index leads to an increase of the maximal disease prevalence, because this change implies an increase in the abundance of the Preston's community. An opposite effect is found (not shown here) if we focus on the maximal disease prevalence within the whole community. In vector-borne diseases (B), an increase of the Shannon's index of the vector community leads also to an increase of the maximal disease prevalence. (C) For the reservoir community, an opposite effect is observed as the maximal disease prevalence decreases when the reservoir's Shannon's index increases, except for high susceptibility means where low competent reservoir species tends to be negligible. In (D), the impact of vector and reservoir species richness on the dilution's capacity is shown. A dilution capacity equal to zero means that an epidemic will not occur at least in a situation of maximal variance in reservoir susceptibility distribution. As the vector species richness increases, the maximal capacity of the dilution's effect decreases. An increase of vector species richness can also be helpful to start an epidemic. When reservoir species richness increases, the dilution's capacity increases also. Note that high vector species richness corresponds to a low ratio between vector and reservoir abundance. Hence, to allow disease transmission, vector species richness must be high. Parameters used: (A):  $a = 0.6931$ ,  $b = 0$ ,  $\sigma = 365/7$ ,  $\phi_{[i,j]i \neq j} = 10^{-3}$ ,  $\phi_{ii} = 1$ ,  $\alpha_R = 0.1$ ,  $\beta_R = 1$  (B):  $z_R = 0.1$ ,  $Y_{0R} = 10$ ,  $n = 8$ ,  $a_R = 0.6931$ ,  $b_R = 0$ ,  $\sigma_R = 365/7$ ,  $b_V = d_V = 12.5137$ ,  $\sigma_V = 0$ ,  $\alpha_V = 0.02$ ,  $\beta_V = 5$ ,  $\tau_{1:n} = 0.5$ ,

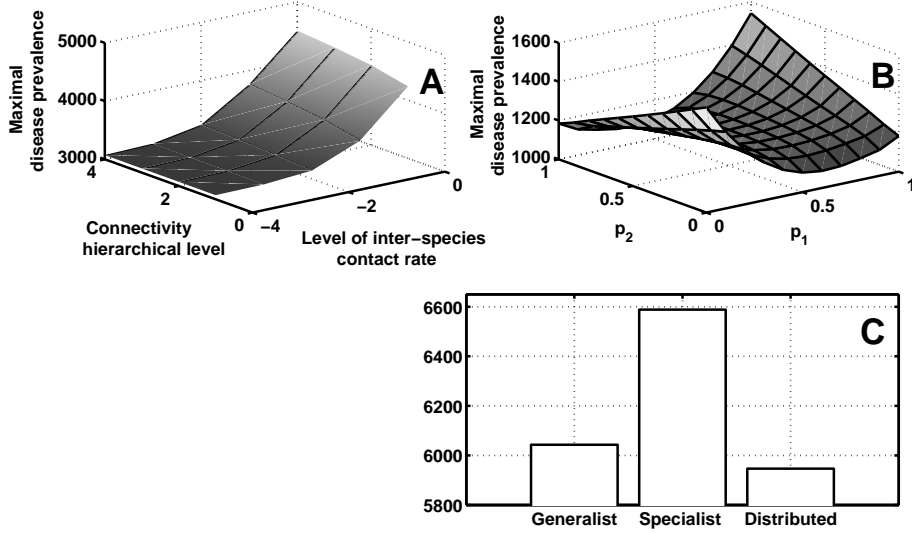


Figure 4: Impact of contact patterns between species. (A) By assuming a hierarchical contact pattern between reservoir species for directly-transmitted diseases, we can observe the existence of a threshold for inter-species contact rates, which allow a disease to diffuse between the most and the least competent reservoir species. The number of hierarchical inter-connected levels does not play any role. (B) A simple system with only two vector species and two reservoir species.  $p_i$  represents the proportion of bites from vector species  $i$  which focus on the first reservoir species. We can identify three different situations :(i) Generalist behavior ( $p_1 = p_2 = 0.5$ ) (ii) Specialist behavior towards different reservoir species ( $p_1 = 1$  and  $p_2 = 0$  or  $p_1 = 0$  and  $p_2 = 1$ ) and (iii) Specialist behavior towards the same reservoir species ( $p_1 = p_2 = 0$  or  $p_1 = p_2 = 1$ ), which is the most efficient for disease transmission. (C) A similar result is found when we consider the whole community. Parameters used: (A)  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $f = 0.6931$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma = 7$  days,  $\alpha = 0.1$ ,  $\beta = 1$  (B):  $1/\sigma_{1,2} = 7$  days,  $1/\theta = 10$  jours (C):  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $\rho = 2$ ,  $f = 2.3026$ ,  $g = 2.0959$ ,  $1/\sigma_{m+1:m+n} = 7$  days,  $1/b_{1:m} = 1/b_{1:m} = 30$  days,  $1/\sigma_{1:m} = 0$  days,  $1/\theta = 10$  jours,  $\rho = 20$ .

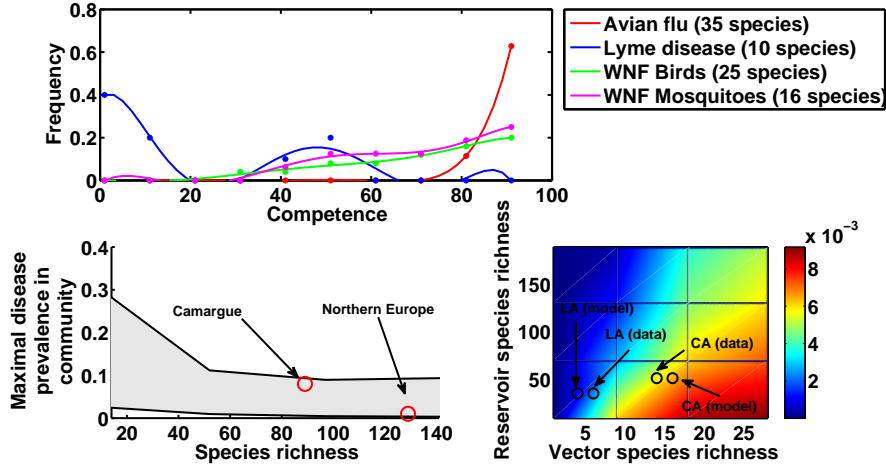


Figure 5: Examples from real situations. (A) Susceptibility distribution for three different categories of diseases. These susceptibility distributions have been computed using experimental data or prevalence values obtained from different studies. (B) Avian flu in Northern Europe and in Camargue (Southern France). Since we focus on the maximal prevalence within the community, we see on this graph that maximal disease prevalence decreases against reservoir species richness. (C) West Nile fever in Louisiana (LA) and California (CA). Parameters used : (B)  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 35$ ,  $f = 2.3026$ ,  $g = 0$ ,  $1/\sigma = 7$  days,  $\phi_{ij, i \neq j} = 10^{-9}$  to  $\phi_{ij, i \neq j} = 10^{-5}$ ,  $\phi_{ii} = 10^{-3}$  (C)  $z = 0.1$ ,  $Y_0 = 10$ ,  $\rho = 2$ ,  $f = 2.3026$ ,  $g = 2.0959$ ,  $1/\sigma_{1:m} = 7$  days,  $1/b_{1:m} = 1/d_{1:m} = 30$  days,  $1/\sigma_{1:m} = 0$  days,  $1/\theta = 10$  days,  $\rho = 20$ .

## Annexe C

ROCHE B., BENBOW M. E., MERRITT R., KIMBIRASKAS R.,  
MCINTOSH M., SMALL P. L. C., WILLIAMSON H. and GUÉGAN  
J. F. (2008) Pathogen transmission through local food webs :  
The case study of *Mycobacterium ulcerans*. Soumis à *PNAS*



# Pathogen transmission through local food webs: The case study of *Mycobacterium ulcerans*

May 16, 2008

Benjamin Roche<sup>1</sup>, M. Eric Benbow<sup>2</sup>, Richard Merritt<sup>3</sup>, Ryan Kimbirauskas<sup>3</sup>, Mollie McIntosh<sup>3</sup>, Pamela L. C. Small<sup>4</sup>, Heather Williamson<sup>4</sup> and Jean-François Guégan<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>UMR 2724 Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, IRD-CNRS-Université de Montpellier I, Montpellier, France

<sup>2</sup>Department of Biology, University of Dayton, Dayton, OH 45469-2320, USA

<sup>3</sup>Department of Entomology, Michigan State University, East Lansing, MI 48824-1115, USA

<sup>4</sup>Department of Microbiology, University of Tennessee, Knoxville, TN, USA, USA

<sup>5</sup>French School of Public Health, Rennes, France

## Abstract

*Mycobacterium ulcerans* causes Buruli ulcer an emerging, debilitating disease in many tropical countries, therefore, it is crucial to understand how it is transmitted from natural and/or man-made ecosystems to humans. Moreover, virtually nothing is known about its mode of transmission within aquatic communities. In this paper, using a mathematical model supported by quantitative data from 27 different localities in West Africa, we have developed an optimal “disease web” model which represents how this disease agent might be transmitted within local aquatic host communities. The study of “disease web” transmission allow us to identify communities which ensures a high stability of *Mycobacterium ulcerans* transmission. First, we show that the high complexity of these “disease webs”, represented roughly by the number of links involved within each community, is likely to ensure a permanent transmission of the infection. Second, we observe the absence of a relationship between the keystone characteristic of some taxa, i.e. taxa without which *Mycobacterium ulcerans* transmission is compromised, and their occurrence. Nevertheless, we identify the *Oligochaeta* taxon as a group of organisms highly involved in the transmission of *Mycobacterium ulcerans*. *Oligochaeta* could be considered a keystone taxon since its removal from our mathematical model decreases dramatically the predicted prevalence of the mycobacteria within aquatic communities. In addition, this taxon could be used as an indicator of *Mycobacterium ulcerans* presence within aquatic communities. Besides its applied aspect for the understanding of *Mycobacterium ulcerans* ecology, this study underlines the efficiency of parasite transmission through ecological webs, a notion which could be highly relevant also to many other parasite species.

## 1 Introduction

Buruli ulcer is an emerging infectious disease due to *Mycobacterium ulcerans* (*M. ulcerans*) that leads to localized skin ulcerations. *M. ulcerans* is the third most widely distributed mycobacterium throughout



the world (Portaels, 2004) after Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium leprae, and the source of important public health problems already for many decades, especially in Africa (Asiedu & Etuafu, 1998; Group, 1971). Its pathology and clinical symptoms are well known and reviewed elsewhere (Bur, 2005; van der Werf *et al.*, 1999; Duker *et al.*, 2006). However, despite the fact that this mycobacteria was first described 60 years ago (MacCallum *et al.*, 1948), its ecology is still poorly understood (Merritt *et al.*, 2005; Johnson *et al.*, 2005)

*M. ulcerans* transmission to humans remains unclear and two main hypotheses exist today (Duker *et al.*, 2006; Benbow *et al.*, 2008). The first one implies that the parasite is transmitted through the aquatic environment. Several studies suggest that *M. ulcerans* could infect humans who have frequent contacts with contaminated water, for instance, by swimming or through body injuries which facilitates the introduction of the pathogen into the skin from the aquatic environment (Duker *et al.*, 2006; Aiga *et al.*, 2004). The other hypothesis, which has received particular attention in recent years despite the absence of field evidences to support it (Benbow *et al.*, 2008), suggests that *M. ulcerans* could be transmitted through the bite of aquatic insects (Portaels *et al.*, 1999, 2008).

Anyway, whatever the mode of transmission to humans, a key point in the ecology of *M. ulcerans* is clearly the aquatic environment. Environmental factors seem to be crucial for its transmission, particularly factors which could lead to an increase of human contacts with water (Pouillot *et al.*, 2007; Brou *et al.*, 2008). For instance, rice field culture areas as well as sites in the proximity of dams used for irrigation and aquaculture represent high risk zones for human infection (Brou *et al.*, 2008). The notion that *M. ulcerans* is an aquatic environmental pathogen was definitively confirmed by a systematic study in which it was observed that the mycobacterium had a wider distribution than Buruli ulcer (Williamson *et al.*, 2008).

Therefore, it is important not only to understand its mode of transmission to humans, but also how its transmission is modulated in aquatic communities, and how this pathogen is transmitted in species within these communities. Aquatic species could be infected either through contaminated water, in which *M. ulcerans* is one of the free-living species, by ingesting the mycobacteria; or, as recently suggested (Merritt *et al.*, 2005; Benbow *et al.*, 2008), through food webs within aquatic communities. A food web is a hierarchical network among different species, which are inter-connected by trophic relationships characteristic of a species' community (Pimm, 2002).

Hence, we wanted to verify whether *M. ulcerans* could be transmitted through aquatic food webs within aquatic communities, and to determine within complex food webs which taxa played a key role in transmitting the disease. To this aim we used mathematical models which allowed us to reproduce the disease prevalence observed in the field. With these models we could look for the mechanisms that are behind the observed patterns and therefore test different scenarios to finally retain only the most plausible one(s) on the basis of the field data. These models could be also helpful in a predictive way to identify the aquatic communities which could be at higher risk of mycobacterium infection. We estimated a matrix of disease transmission (classically called in epidemiological modelling WAIFW for "Who Acquires Infection From Whom") among the potential host taxa of each local water community across a set of 27 West African samples. We reproduced the observed prevalence values of 22152 micro- and macro-organism individuals (959 of which tested positive for *M. ulcerans* infection) from 68 different aquatic taxa. This matrix represented the ecological web which, in the rest of the manuscript, is referred to as "disease web" since our estimation deals with disease transmission and not necessarily only with trophic relationships. We also developed a second mathematical model for the other possible mode of transmission, i.e. direct environmentally persistent transmission. We then compared both models to identify the most optimal scenario of transmission, taking also into account the possibility (or not) that aquatic host taxa could have an immunity against *M. ulcerans* and . Afterwards, we used the best fitting model to identify which aquatic

local communities were at higher risk of disease activity both in terms of maintenance and transmission within the environment, and, therefore, could lead to the highest number of humans infections.

## 2 Data

The study sites, invertebrate field sampling, and *M. ulcerans* detection methods have been described elsewhere (Williamson *et al.*, 2008), but are briefly described here. In June 2004 and August 2005 we sampled 27 waterbodies associated with confirmed human communities in southern Ghana.

Within each waterbody two 10 - 20 m transects were measured parallel to the shoreline and positioned through the dominant macrophyte community. Along each transect we randomly placed two 1m<sup>2</sup> PVC quadrats and collected invertebrates by sweeping within the quadrat with a 500 $\mu$ m mesh dipnet. Three sweeps of the dipnet were performed from the water surface to the bottom substrate for comprehensive sampling of specimens in the water column. The two quadrats were combined into a single composite sample. All contents were washed through a 500 $\mu$ m sieve and preserved in 100% ethanol for laboratory identification and PCR assays.

Samples were analyzed in a two-step procedure described in detail by Williamson *et al.* (Williamson *et al.*, 2008). Small invertebrates were analyzed in pools of 3-15, whereas larger specimens were tested individually. DNA was extracted using a protocol adapted from Lamour and Finley (Lamour & Finley, 2006). Presumptive identification of *M. ulcerans* in invertebrates was based on PCR detection of the enoyl reduction domain (ER) in *mlsA* that encodes the lactone core of the mycolactone toxin, the major virulence determinant of *M. ulcerans*. All samples were screened for the presence of the ER gene, which has been evaluated for *M. ulcerans* by Williamson *et al.* (Williamson *et al.*, 2008).

Hereafter, we will use the terminology of (host) taxa to refer to host carriage taxa that may participate in *M. ulcerans* life cycle. They may (or not) allow mycobacteria proliferation in their body, or simply house those cells without any duplication, but it is hard to say as so little is actually known on this matter.

## 3 Epidemiological modeling

Two different mathematical models are needed to identify the most possible transmission route of *M. ulcerans* within aquatic communities, i.e., transmission by "disease webs" versus direct transmission from the aquatic environment. Both models made use of the classical framework of epidemiological modelling, the so-called SIR model, based on multi-host (taxa) disease dynamics. As classically assumed for micro-organism pathogens (Anderson & May, 1991), each population of a given taxon was divided into three clinical classes, S, I and R, in which S represented individuals who were not immune and which could be infected, I individuals which were infectious, and R the immune individuals. Since an immune system is known to be present in small marine invertebrates (Loker *et al.*, 2004), we also considered this possibility for our West African freshwater organisms by including an infectiousness period. This period, defined by parameter  $\gamma$ , was considered equal to 0 for organisms without immunity and to 7 days (Anderson & May, 1991) for those with immunity. Finally, each (host) taxon had its own birth and death rates as defined later in the text. We also assumed that infection did not lead to significant additional mortality (i.e. no virulence) due to *M. ulcerans* carriage.

### 3.1 Model for disease web transmission

Since this model focused on transmission of *M. ulcerans* within "disease webs" by consumption or at least by very close contacts between aquatic taxa, we assumed a density-dependent transmission as it is classically accepted for this kind of disease (McCallum *et al.*, 2001). In mathematical form, this assumption was defined by the following set of equations:

$$\frac{dS_i}{dt} = b_i N_i - \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j S_i - d_i S_i \quad (1)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \sum_{j=1}^n \beta_{ij} I_j S_i - (d_i + \gamma) I_i \quad (2)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \gamma I_i - d_i R_i \quad (3)$$

where index  $i$  represents a taxon, and  $n$  is the number of taxa in the local community. The main parameter to consider here was the matrix transmission called  $\beta_{ij}$  which quantifies disease transmission rates from taxon  $j$  to taxon  $i$ .  $\beta_{ij}$  represents the rate of intra-taxon disease transmission.

Since our dataset contained 27 local communities with different taxon compositions, we had to compute a specific matrix transmission for each of these communities. As the dataset contained up to 68 taxa, the computation of all values within this matrix was unfeasible (4624 values would have to be estimated for each local community). Hence, we introduced some hypotheses to reduce the number of parameters to be estimated. The strongest assumption of this study was that inter-taxon as well as intra-taxon transmission rates were equal. That led to a predominant influence of the "disease web" topology on the transmission of *M. ulcerans*. Then, the "disease web" was quantified according to the number of present levels and the number of inter-connecting levels. The number of present levels,  $\rho$ , went from 1 when each (host) taxon was at the same level, to  $n$  when each (host) taxon was considered to be at different levels. The number of inter-connecting levels,  $\delta$ , went from 1 when each (host) taxon was connected only with taxa at the next inferior level, to  $\rho$  when each (host) taxon was connected to all taxa present at inferior levels. Species were split into levels on the basis of their abundance values since the "food web" theory classically assumes that taxon abundance increases from the top (ie. top-predators) to the bottom (ie. grazers) level (Jonsson *et al.*, 2005; Pimm, 2002). Our last assumption, also supported by the "food web" theory, was that taxa within each level were not connected to the other taxa at the same level (Pimm, 2002). In conclusion, only four parameters were needed to fully quantify "disease webs": (i) inter-taxon contact rate ( $\beta_{ij}$ ), (ii) intra-taxon contact rate ( $\beta_{ii}$ ), (iii) number of levels of the web ( $\rho$ ), and (iv) number of inter-connected levels ( $\delta$ ). It is important to stress that here we assumed our ecological networks to have a topology comparable to that of the food webs. In reality, the food web structure is a particular case within the ecological networks. However our assumption is supported by the existence of societies in animal communities (Whitehead, 2008), even in the aquatic invertebrates communities (Anderson & Franks, 2001). Hence, we hope that this assumption will allow the model to fit well with the prevalence observed in the field.

### 3.2 Model for environmental transmission

We used the same epidemiological framework (SIR) as before, but we added a fourth compartment B to the system to represent the environmental aquatic reservoir. This kind of model has been applied successfully

for human cholera transmission for instance (Codeço, 2001). We integrated the simplifications we used for the "disease web" model together with the assumption that the contact rate between each (host) taxon and the contaminated environment was equal across the different aquatic taxa. Put in mathematical terms, that led to the following set of equations:

$$\frac{dS_i}{dt} = b_i N_i - \omega \frac{B}{B + \theta} S_i - d_i S_i \quad (4)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta \frac{B}{B + \theta} S_i - d_i I_i \quad (5)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \gamma I_i - d_i R_i \quad (6)$$

$$\frac{dB}{dt} = \sigma \sum_i^n I_i - \epsilon B \quad (7)$$

where additional parameters  $\omega$ ,  $\theta$ ,  $\sigma$  and  $\epsilon$  represent efficient contact rate to water, mycobacterial load needed to yields infection, bacterial production by infectious individuals into environment and mycobacterial lifespan stage into the aquatic environment, respectively.

### 3.3 Quantifying intrinsic ecological parameters

We then quantified the demographic parameters, i.e. birth and death rate. To keep a realistic community characterization, we used a theoretical framework that has been already assessed in other studies on aquatic ecosystems (Jonsson *et al.*, 2005; Cohen *et al.*, 2003). Our approach was to estimate the taxon growth rate by allometric relationships. To do so, we had to quantify the body mass of each aquatic taxon by using the following relationship:

$$\log(M_i) = e - f \log(j) \quad (8)$$

where  $M_i$  is the body mass of each taxon rank  $j$ , and  $e$  and  $f$  two constants. Since more abundant taxa tend to live longer (West *et al.*, 1999), we sorted each (host) taxon into minimal to maximal values according to their abundance and we assumed that each taxon represented a rank in the previous relationship. To quantify a taxon's growth rate, we applied the following allometric relationship (Leo & Dobson, 1996; West *et al.*, 1999):

$$r_i = 0.6 M_i^{-0.27} \quad (9)$$

where  $r_i$  is the growth rate of taxa  $i$ . Since we kept population size constant ( $b_i = d_i = r_i$ ), we assumed that  $e = 0.1$  and  $f = 0.05$  (Jonsson *et al.*, 2005).

## 4 Estimation of parameters

Abundance  $N_i$  was derived from field data, and we assumed that sampling was exhaustive enough;  $b_i$  and  $d_i$  were derived from the allometric relationships;  $\gamma$  could take two different values. We used a classical least-squares method to fit our models by minimizing the following relationship: :

$$RSS = \sum (s(i) - m(i))^2 \quad (10)$$

where  $s$  and  $m$  represent the collected data and the simulated values, respectively, and index  $i$  the different (host) taxa. To obtain these parameters, we used the classical Nelder-Menson algorithm where seeds are randomly determined 25 times and we took the best fit solution. We repeated this procedure for the 17 sites in which *M. ulcerans* transmission to humans was observed.

For disease web model, we assumed that  $1 \leq \rho \leq n$ ,  $1 \leq \delta \leq \rho$ ,  $10e - 8 \leq \beta[ii] \leq 10e - 1$ ,  $10e - 8 \leq \beta[ij] \leq 10e - 1$ , and this  $\forall [i, j]$ . Values for  $\beta$  have been chosen within a range of classical values for density-dependent diseases (Anderson & May, 1991). For model with environmental direct aquatic transmission, we assumed that  $0.1 < \omega < 10$ ,  $1 < \theta < 10e4$ ,  $0.1 < \sigma < 10$ ,  $0.1 < \epsilon < 10$ . These values were chosen after a visual fit, i.e. an empirical test of several combinations, since no studies exist today on the estimation of these parameters. We selected extreme values, from a point of view of disease transmission, to cope with the larger range of parameters' values.

## 5 Results

### 5.1 Fit of both models

The "disease web" model (with or without immunity) clearly showed the best fit between observed and predicted transmission prevalence values (Figure 1). Conversely, the environmental transmission model tended to over-estimate the observed prevalence when host taxa were considered to have immunity, and it was clearly wrong in the case of host taxa without immunity.

To quantify the fitness of our models, we also applied a classical correlation coefficient between the mean prevalence observed and the one predicted for each community. This correlation was highly significant in the case of the "disease web" transmission model with ( $r=0.9761$   $p$ -value =  $9.3859e - 19$ ) and without ( $r=0.9975$   $p$ -value =  $1.6471e - 31$ ) immunity. Since integration of immunity into modelling could lead to different shapes of "disease webs", we always had to analyse the two cases.

The environmental transmission model showed also a significant correlation, but only when taxa were considered to be without immunity ( $r=0.90$ ,  $p$ -value < 0.05 without immunity, and  $r=0.3$ ,  $p$ -value = 0.6851 with immunity). Hence, since in the case of environmental transmission a higher number of parameters were less certain, and the correlation coefficient was lower than in the case of the "disease web" model, we considered the "disease web" model as the most likely scenario of transmission according to the field observations. Despite the lack of formal demonstration, our analysis allowed us to conclude that the "disease web" transmission mode is highly plausible in the case of *M. ulcerans*. We then decided to analyse how *M. ulcerans* transmission could be altered by the shape, or the topology of the "disease web".

## 6 Applications of the "disease web" transmission model

Modelling disease transmission with "disease webs" allowed us to define several uses of this model to better understand *M. ulcerans* transmission. Here, we address two main applications. The first one is to understand how characteristics of the (host) taxon community can affect disease transmission in local conditions. The second application addresses the question of whether certain (host) taxa can be crucial for disease transmission, i.e. whether they can be considered "keystone" taxa of *M. ulcerans* transmission.

## 6.1 How is the stability of *M. ulcerans* transmission affected within aquatic communities?

Stability of transmission is a generic term. In our case, we assumed that 'stability' was the hardness of a local community or, put in other words, how these communities could allow transmission of a pathogen despite losing one, or more, (host) taxon. Hence, we looked at how *M. ulcerans* prevalence was affected by the loss of the less abundant taxon within a community, when this disappearance represented the smallest perturbation we could observe within the local community system. To quantify the impact of this loss on disease prevalence, we used the ratio between disease prevalence with all (host) taxa and disease prevalence without a proportion of the less abundant (host) taxon from the community.

As theoretically expected (May, 1974), but to our knowledge never demonstrated before for infectious disease transmission, the robustness of the local community increased with the "complexity" of the "disease web" in the model without immunity (Figure 2A). The complexity of the "disease web" was characterized by the ratio between the number of levels  $\rho$  and the number of connected levels  $\delta$  within the "disease web". Hence, a higher number of links within this web allowed an efficient transmission despite a lower community abundance due to the removal of the less abundant taxon from the local system. In other words, a higher complexity within this web allowed mycobacterial transmission through "secondary" pathways even though an important (host) taxon was removed from the system.

However, this pattern was scrambled in the "disease web" model with immunity (Figure 2B). Without immunity, host individuals stay infectious until their death. When we remove from the community the less abundant taxon, we also remove the host taxon with the longest lifespan since lifespan and abundance are both linked by an allometric relationship (West et al., 1999). Thus, in the model without immunity, we first removed the taxa with the longest infectious periods. Conversely, in the case of the "web disease" model with immunity we assumed the infectious period to be equal across (host) taxa; therefore, the removal of the less abundant taxon did not decrease the infectious period. From a disease point of view, in the model with immunity all web levels are equally important for disease transmission. As a consequence, the pattern observed between stability of disease transmission and community complexity did not depend on the taxon composition within each level of the "disease web", but only on the overall "disease web" shape.

Hence, to identify the local communities that are at higher risk of transmitting *M. ulcerans* to humans, it would be important to address the question of whether aquatic taxa have an immune system or not. Clearly more experimental studies need to be conducted in order to better understand the transmission of the Buruli ulcer's causative agent in aquatic organisms.

## 6.2 Are there some keystone taxon in disease transmission?

We then focused on the influence that a specific (host) taxon could exert on disease transmission. Specifically, we wanted to identify which taxon(a) may ensure stability of *M. ulcerans* transmission across the different local communities under scrutiny. In other words, we wished to understand whether the loss of specific (host) taxa, and in case of positive answer which ones, could decrease significantly *M. ulcerans* prevalence as observed across the different communities. In the framework of community ecology, these taxa are named "keystone taxa" (Mills & Soule, 1993). In an ecological context, a keystone taxon ensures the stability of the ecological community by its preponderant place in food webs. Here, our goal was to understand whether specific (host) taxa may harbour similar "keystone" properties for disease transmission.

As keystone taxa are generally the most frequent taxa (Mills & Soule, 1993), we focused on the rela-

tionship between taxa occurrence and their impact on disease prevalence across all communities. The taxon impact on disease prevalence across all communities was defined by the ratio between the sum of infectious individuals in the presence of all (host) taxa and the sum of infectious individuals in the absence of a given taxon within all communities where it was attested .

We observed (Figure 3) that the most frequent taxa were not necessarily those with the highest “keystone” property in both the model with and without immunity. This lack of relationship underlines the great potential of “disease web” topology. Moreover, despite the fact that the model without and the one with immunity had different “disease web” shapes, their patterns of keystone taxa were roughly similar. However, although taxa with similar occurrence showed comparable keystone properties, the taxa presenting keystone property were not necessarily the same in the two models. This important observation underlines that taxon occurrence still plays a large role in *M. ulcerans* transmission. Indeed, although taxon occurrence does not necessarily imply a stronger keystone property, occurrence may remain associated with this feature and hence disease web topology could take an important role. Moreover, the observation that taxon occurrence is not linked to the keystone property stresses the necessity to sample a wider range of (host) taxa to understand which taxa are really important for *M. ulcerans* transmission since the information on their occurrence is not an appropriate indicator.

We also noticed (Figure 3) that one (host) taxon in particular had a strong impact on disease prevalence across the different sites in both models (with and without immunity). Indeed, the removal of the *Oligochaeta* taxon led to a 15% decrease of disease prevalence across communities in the model without immunity, and to a 55% reduction in the one with immunity. Although this worm category is one of the most abundant and common taxa in our field data, some other taxa could have been intuitively better keystone taxa than the *Oligochaeta*. This finding underlines once again the high potential of “disease webs” models. Due to its central place within the “disease web”, the removal of *Oligochaeta* individuals led to a dramatic decrease of *M. ulcerans* prevalence in aquatic communities. Interestingly, this (host) taxon was the only one found to be infected in field conditions during microbiological trials (Fyfe et al., 2007 August). More experimental studies are clearly needed, nevertheless our work suggests that this category of host organisms, and to a lower extent some other taxa exhibiting a similar pattern, such as the roundworm *Nematoda*, may play a central role in the transmission of *M. ulcerans* in Africa.

## 7 Discussion

In conclusion, we have demonstrated that *M. ulcerans* transmission mode is more likely to be via “disease webs” rather than through direct transmission from the aquatic environment. The “disease web” model allowed us to show that the local communities which ensure a higher stability level of *M. ulcerans* transmission, have the most complex disease webs. This point is true for a “disease web” model without immunity, but it is scrambled in the model with immunity due to the fixed infectiousness period and the consequent lower impact of taxon turn-over on disease transmission. Our second main finding concerns the influence of taxon features on the transmission of *M. ulcerans*. We have demonstrated that the most common taxa are not necessarily associated with the highest level of “keystone” property. Moreover, we observed that the *Oligochaeta* worms could be considered a keystone taxon for the transmission of the Buruli ulcer’s pathogen. This result stresses the need of experimental works to study the interactions between *Mycobacterium ulcerans* and the *Oligochaeta* taxon, which are dramatically lacking at the moment.

If we believe that disease risk for humans is linked to the level of disease activity within animal hosts in local communities, the “disease web” model presented in this study allows us to identify which kinds

of communities may facilitate disease transmission. By combining our theoretical framework with the results of sampling from different aquatic communities in West Africa, we should be able to identify the local communities under higher disease risk and hence to reduce the contact rate between humans and *M. ulcerans* by forbidding access to aquatic systems. However, we need to determine whether freshwater organisms can exhibit an immune reaction against pathogens to really assess the importance of the “disease web” structure in the transmission of Buruli ulcer’s causative agent.

This first application of a mathematical model to the study of *M. ulcerans* transmission in aquatic ecosystems may be considered too simple by pure ecologists. However, due to the current lack of knowledge on this mycobacterium, a very simple approach was mandatory. After having applied specific simplifications, the “disease web” transmission model appeared to better explain the field observations on *M. ulcerans* prevalence than the environmental transmission model. It is also important to underline that we did not focus on disease transmission in humans, and we only propose that disease prevalence in freshwater organisms is operated through “disease webs”.

Interestingly, we observed also that the host taxa which are the most involved in *M. ulcerans* transmission are not necessarily the most abundant, or the most common or ever the most competent taxa in these aquatic ecosystems. The ecological niches of *Oligochaeta* and to a less extent of Nematode, in “disease webs” allow these categories of host taxa to act as sources of infection. Aquatic nematodes are generally grazers feeding upon bacterial films and free protozoa at the bottom of the water column, and *Oligochaeta* worms are limivorous organisms that feed upon algae and detritus found in the mud. These feeding styles might favour the accumulation of mycobacterial cells present in the mud and therefore facilitate their transmission in “food webs”.

As shown here for the transmission of *M. ulcerans*, “food webs” could be a central component of disease transmission for many pathogens with an indirect life cycle. From an ecological perspective, disease transmission through “food webs” has, to our knowledge, never been demonstrated in previous studies. However, Lafferty et al. (2006) have shown that parasite taxa are key components in the stability of salt-marsh communities as they improve the connectance of “food webs” in those ecosystems. This study focused on how a parasite in “food webs” could impact on the whole community. Our study, on the other hand, demonstrated how the characteristics of the taxon community (i.e., community organization and/or presence of keystone taxa) can affect the transmission of a pathogen within a “food web”. Further studies should combine these two approaches to give a global picture of the real interactions between parasites and their host taxon communities.

## 8 Acknowledgments

We sincerely acknowledge the many colleagues who reviewed and improved this manuscript. In particular, we thank Marc Choisy and of the WHO Buruli ulcer initiative for their constructive discussions at the 2008 annual meeting held at WHO headquarters in Geneva, Switzerland. BR and JFG are sponsored by the Institut de Recherche pour le Développement, the Centre National de la Recherche Scientifique, and the French School of Public Health. They also acknowledge support from the EDEN project (EU grant GOCE2003010284 EDEN). This publication is catalogued by the EDEN Steering Committee as EDENXXX (<http://www.edenfp6project.net/>). The contents of this publication are the sole responsibility of the authors and do not necessarily reflect the views of the European Commission.



## References

- (2005). *Ulcère de Buruli. Infection à Mycobacterium ulcerans. Aide-mémoire N° 199*. World Health Organization.
- Aiga, H., Amano, T., Cairncross, S., Adomako, J., Domako, J.A., Nanas, O.K. & Coleman, S. (2004). Assessing water-related risk factors for buruli ulcer: a case-control study in ghana. *Am J Trop Med Hyg*, 71, 387–392.
- Anderson, R. & May, R. (1991). *Infectious diseases of humans: Dynamics and control*. Oxford Science Publications.
- Andersona, C. & Franksb, N.R. (2001). Teams in animal societies. *Behavioral Ecology*, 12(5), 534–540.
- Asiedu, K. & Etuafu, S. (1998). Socioeconomic implications of buruli ulcer in ghana: a three-year review. *Trans R Soc Trop Med & Hyg*, 59, 1015–1022.
- Benbow, M.E., Williamson, H., Kimbirauskas, R., McIntosh, M.D., Kolar, R., Quaye, C., Akpabey, M.F., Boakye, D., Small, P. & R. W. Merritt B.S. M.S., P. (2008). A large-scale field study on aquatic invertebrates associated with buruli ulcer disease: Are biting water bugs likely vectors? *EID*, Sous presse.
- Brou, T., Broutin, H., Elguero, E., Asse, H. & Guégan, J.F. (2008). Landscape diversity related to buruli ulcer disease in côte d’ivoire. *Submitted*.
- Codeço, C. (2001). Endemic and epidemic dynamics of cholera: the role of the aquatic reservoir. *BMC Infect Dis*, 1, 1. 17.
- Cohen, J.E., Jonsson, T. & Carpenter, S.R. (2003). Ecological community description using the food web, species abundance, and body size. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 1781–1786. 285.
- Duker, A.A., Portaels, F. & Hale, M. (2006). Pathways of mycobacterium ulcerans infection: A review. *Environ Internat*, 32, 567–573.
- Group, T.U.B. (1971). Epidemiology of *Mycobacterium ulcerans* infection (buruli ulcer) art kinyara, uganda. *Trans R Soc Trop Med & Hyg*, 65, 763–775.
- Johnson, P.D.R., Stinear, T., Small, P.L.C., Plushke, G., Merritt, R.W., Portaels, F., Huygen, K., Hayman, J.A. & Asiedu, K. (2005). Buruli ulcer (m. ulcerans infection): new insights, new hope for disease control. *PLoS Med*, 2(4), e108.
- Jonsson, T., Cohen, J.E. & Carpenter, S.R. (2005). Food webs, body size and species abundance in ecological community description. *Advances in ecological research*, 36, XXX–XXX. 382.
- Lamour, K. & Finley, L. (2006). A strategy for recovering high quality genomic dna from a large number of phytophthora isolates. *Mycologia*, 98, 514–517.
- Leo, G.A.D. & Dobson, A.P. (1996). Allometry and simple epidemic models for microparasites. *Nature*, 379, 720–722. 165.
- Loker, E.S., Adema, C.M., Zhang, S.M. & Kepler, T.B. (2004). Invertebrate immune systems - not homogeneous, not simple, not well understood. *Immunological Reviews*, 198, 10–24.

- MacCallum, P., Tolhurst, J.C., Buckle, G. & Sissons, H.A. (1948). A new mycobacterial infection in man. *J Pathol Bacteriol*, 60, 93–122.
- May, R.M. (1974). *Stability and complexity in model ecosystems*. Princeton Landmarks in biology.
- McCallum, H., Barlow, N. & Hone, J. (2001). How should pathogen transmission be modelled? *Trends Ecol Evol*, 16, 295–300. 236.
- Merritt, R.W., Benbow, M.E. & Small, P.L.C. (2005). Unraveling an emerging disease associated with disturbed aquatic environments: the case of buruli ulcer. *Front Ecol Environ*, 3, 323–331.
- Mills, L. & Soule, M.E.S. (1993). Keystone species concept in ecology and conservation. *BioScience*, 43, 219–225. 245.
- Pimm, S.L. (2002). *Food webs*. University Of Chicago Press.
- Portaels, F. (2004). Mycobactéries et pays tropicaux : de l’environnement à l’homme. *Médecine Tropicale*, 64, 219–220.
- Portaels, F., Elsen, P., Guimaraes-Peres, A., Fonteyne, P.A. & Meyers, W.M. (1999). Insects in the transmission of mycobacterium ulcerans infection. *Lancet*, 353, 986.
- Portaels, F., Meyers, W.M., Ablordey, A., Castro, A.G., Chemlal, K., de Rijk, P., Elsen, P., Fissette, K., Fraga, A.G., Lee, R., Mahrous, E., Small, P.L.C., Stragier, P., Torrado, E., Aerde, A.V., Silva, M.T. & Pedrosa, J. (2008). First cultivation and characterization of mycobacterium ulcerans from the environment. *PLoS Negl Trop Dis*, 2, e178.
- Pouillot, R., Matias, G., Wondje, C.M., Portaels, F., Valin, N., Ngos, F., Njikap, A., Marsollier, L., Fontanet, A. & Eyangoh, S. (2007). Risk factors for buruli ulcer: a case control study in cameroon. *PLoS Negl Trop Dis*, 1, e101.
- van der Werf, T.S., van der Graaf, W.T., Tappero, J.W. & Asiedu, K. (1999). Mycobacterium ulcerans infection. *Lancet*, 354, 1013–1018.
- West, G.B., Brown, J.H. & Enquist, B.J. (1999). The fourth dimension of life: fractal geometry and allometric scaling of organisms. *Science*, 284, 1677–1679.
- Whitehead, H. (2008). *Analyzing Animal Societies: Quantitative Methods for Vertebrate Social Analysis*. University Of Chicago Press.
- Williamson, H.R., Benbow, M.E., Nguyen, K.D., Beachboard, D.C., Kimbirauskas, R.K., McIntosh, M.D., Quaye, C., Ampadu, E.O., Boakye, D., Merritt, R.W. & Small, P.L.C. (2008). Distribution of mycobacterium ulcerans in buruli ulcer endemic and non-endemic aquatic sites in ghana. *PLoS Negl Trop Dis*, 2, e205.

## 9 Figures

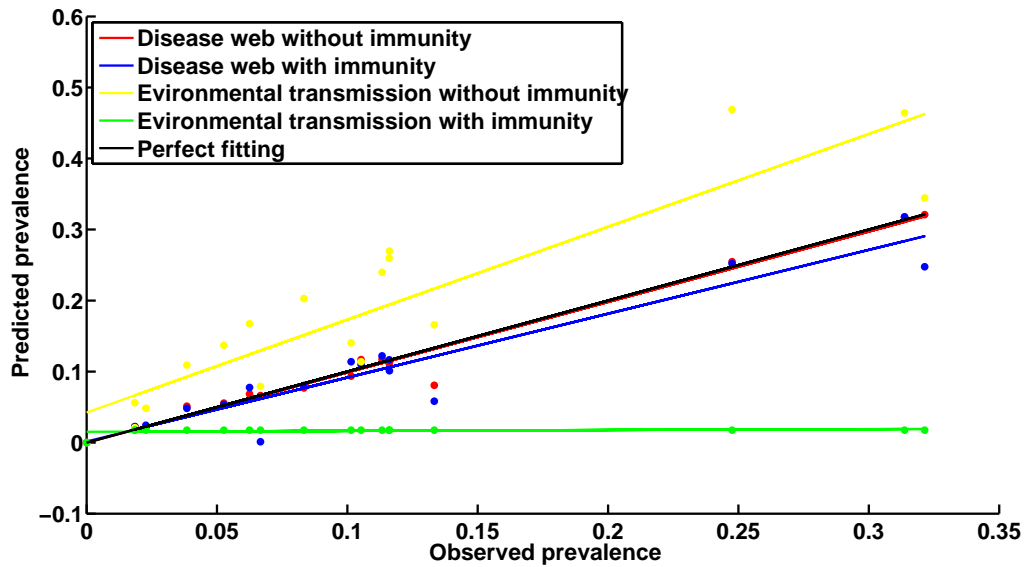


Figure 1: Fitting quality of the two models. The environmental transmission model clearly does not exhibit the highest adequation with the observations. Indeed, the environmental transmission model without immunity tends to over-estimate the predicted values (yellow line), and the one with immunity is wrong (green line). The "disease web" transmission model shows an almost perfect fitting (correlation coefficient :  $r=0.9975$  with  $p\text{-value}=1.6471e-31$  for the model with immunity, and  $r=0.9761$  with  $p\text{-value}=9.3859e-19$  for the model without immunity). The coloured lines represent the linear regression between observed and predicted transmission prevalence means for the different local aquatic communities. We chose to show the results for the mean prevalence within each community, but results obtained on the prevalence of each (host) taxon within each local community yielded similar conclusions despite a lower correlation coefficient between predicted and observed values. The black line represents the perfect fit (i.e., the linear regression without intercept and a coefficient equal to 1).

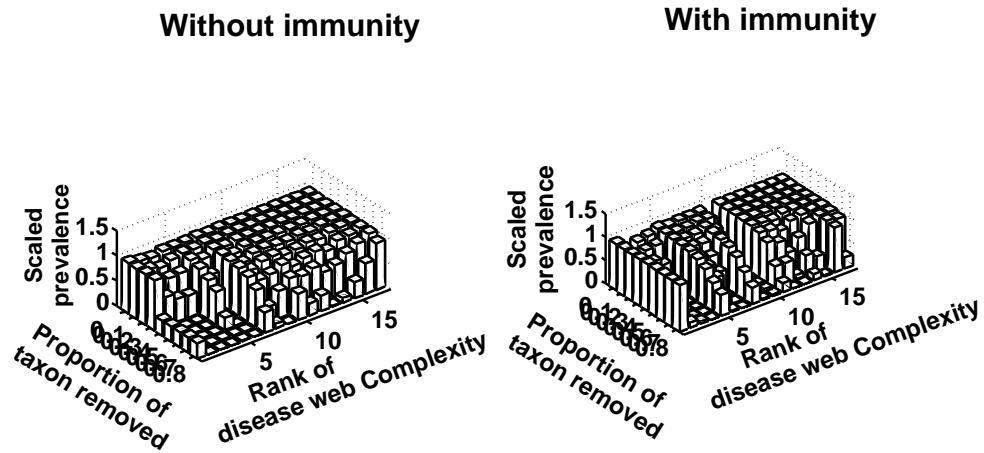


Figure 2: Stability of *M. ulcerans* transmission across the different aquatic communities in the "disease web" transmission models without and with immunity. We computed the stability as the decrease of *M. ulcerans* prevalence within the local community after removing a given proportion of the less abundant host taxon. (A) Model without immunity. A clear increase of disease transmission is observed with an increase of the "disease web" complexity, characterized by the ratio between the number of levels and the number of connected levels within the community. This result was expected from theoretical studies because of the relationship that exists between diversity and stability in ecological communities. (B) This pattern is scrambled in the model with immunity. In this case, removing the less abundant host taxon does not lead to withdrawal of the taxon with the longest infectious period since all host taxa are assumed to have the same infectious period.

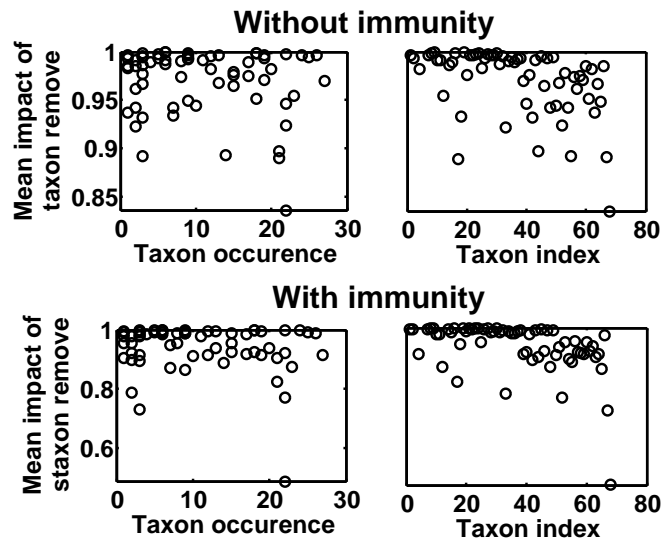


Figure 3: (Left panels) Relationship between stability of *M. ulcerans* transmission and host taxon occurrence across aquatic communities. The "mean impact of taxon removal" indicates the decrease of disease prevalence across different communities (a value of 1 means no change whereas a value of 0.5 indicates a decrease of 50% of disease prevalence across all communities). Patterns are roughly similar between the "disease web" models with and without immunity. The absence of relationship observed between taxon occurrence and disease prevalence suggests that the most common taxa are not necessarily those with the highest level of keystone property, implying the high potential of "disease web" topology. (Right panels) Relationship between stability of *M. ulcerans* transmission and host taxon index across aquatic communities, in which the taxon index represents a specific number for each taxon. By focusing on taxa we could determine that the keystone taxa are not necessarily the same in both models, despite the lack of relationship with their occurrence. This result suggests the high role of "disease web" shape in keystone property. Finally, one taxon (*Oligochaeta*, taxon index 68) seems to exhibit a strong keystone property on disease transmission (see text for further details).

## Annexe D

ROCHE B., GUÉGAN J. F. & BOUSQUET F. (2008) Multi agent systems in epidemiology : A first step of computational biology into the study of vector-borne disease transmission. En révision à *BMC BioInformatics*



# Multi agent systems in epidemiology: A first step of computational biology into the study of vector-borne disease transmission

April 2, 2008

Benjamin Roche<sup>1</sup>, Jean-François Guégan<sup>1,2</sup> and François Bousquet<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UMR 2724 Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, IRD-CNRS-Université de Montpellier I, Montpellier, France

<sup>2</sup>French School of Public Health, Hôtel-Dieu, Paris, France

<sup>3</sup>Centre International de Recherche en Agronomie pour le Développement, Montpellier, France

## Abstract

Computational biology is often assimilated to genetic or genomic studies only. However, with the increase of computational resources, computational models have known an increase of interest in many other fields of science. Using such modeling is particularly relevant in the study of complex systems, and the epidemiology of emerging infectious diseases seems to be an adequate arena where to also apply computational modelling. Until today, mathematical modelling remains the main sophisticated tool in the study of the epidemiology and ecology of infectious diseases, with SIR models being the standard in epidemiology. Unfortunately, this kind of models, based on differential equations, can become very rapidly untractable due to the many parameters to be considered. For instance, concerning zoonotic and vector-borne diseases in wildlife many different potential host species may be involved in disease life-cycle transmission, and using SIR models might be not appropriate to really capture overall disease circulation within the environment. This limitation underlines the necessity for a standard spatial model which can cope with the transmission of disease in realistic ecosystems. Hence, computational biology can prove to be highly flexible enough to take into account the natural complexity observed in both natural and man-made ecosystems. In this paper, we propose a new standard of computational modelling to studying the transmission of infectious disease in a spatial explicit context. More specifically, we developed a multi-agent system model well-suited for vector-borne disease transmission in a realistic spatial environment. Multi-agent systems form a part of individual-based modelling techniques from the field of distributed artificial intelligence. The general behaviour of this model is detailed in the present work with the purpose of becoming a standard reference for the study of vector-borne diseases transmission in wildlife. Afterwards, this theoretical study underlines the core mechanisms of spatial features which are important to consider for vector-borne disease transmission. Finally, we show how this very simple model could be easily adapted and modified to be adopted as a common framework for further research developments in this field.



# 1 Introduction

By a reductive way, computational biology is often assimilated to the study of genomes, genetic networks, or other subjects at intra-host level. In this field, a deep inside has been done in phylogenetic reconstructions for instance (Gascuel, 2005). But, by a curious lacking, computational biology is rarely assimilated to the study of larger scale systems like ecosystem dynamics for instance. More specifically, no work has been done on understanding the transmission of disease agents in natural population and communities of hosts. Now, in the current context of disease emergence (Daszak *et al.*, 2000), computational modeling could be a crucial tool well-suited to analyse the complexity of mechanisms that can be at work to produce disease outbreaks.

Until today, mathematical models are the major component of epidemiological modeling. The very high and productive development of mathematical models is mainly due to the existence of one standard model, the so-called SIR model. This “toy” model has been extensively studied and applied (Anderson & May, 1991; Grenfell & Dobson, 1995) and it has shown its particular accuracy on a high number of different biological questions, both in epidemiology (Bolker & Grenfell, 1993; Ferguson *et al.*, 1996) and evolution (Gandon *et al.*, 2001; Koella & Bote, 2003). The strongest force of this model is its adaptability (Anderson & May, 1991) and its simplicity to formulate, despite its real complexity (Hethcote, 2000).

Spatial models know a dramatic lack of this type of model reference except for directly-transmitted diseases. This kind of disease where pathogen is transmitted between individuals by close contacts received the support of an implicit standard model by cellular automata (Wolfram, 1983; Tilman & Kareiva, 1997; Dieckmann *et al.*, 2000; Rhodes & Anderson, 1996). Some more complex models exist for this kind of disease like avian influenza (Ferguson *et al.*, 2005), but it has been done in a prospective way. Other kind of disease has been poorly studied. The major lack of reference concerns vector-borne diseases where pathogen is transmitted between reservoir individuals, which are generally vertebrate hosts, by the bite of one vector individual and which is generally an haemetophageous insect like a tick or a mosquito. At our knowledge, only one spatial model exists for vector-borne disease (Caraco *et al.*, 2001). However, this model concerns very simple systems with only one vector and one reservoir species involved when usually vector-borne diseases may locally involve several vector and reservoir species (Woolhouse & Gowtage-Sequeria, 2005). This is this lack of spatial model for multi-host vector-borne diseases in realistic environment which we will try to fulfil.

It exists different methods of spatial modeling (Tilman & Kareiva, 1997; Dieckmann *et al.*, 2000). Four main categories of spatial model could be distinguished, depending of the kind of tools used and biological questions considered. The first one is the reaction-diffusion system. This system, based on physical process, has been mainly used for vector-borne diseases and more specifically for vector spreading (Tran & Raffy, 2006). It assumes a continuous diffusion of vector but it could become complicated to develop for realistic environments. The second category is a modeling with support of network theory (Albert & Barabasi, 2002). This theory had mainly supported studies on the impact of transport network on disease dynamics (Hufnagel *et al.*, 2004; Colizza *et al.*, 2007) and has focused on properties of the network studied. The third method is based on the metapopulation theory (Hanski & Gilpin, 1997). This framework is more conceptual and it has been widely used for spatio-temporal dynamics of infectious diseases, especially on childhood diseases (Rohani *et al.*, 1999; Grenfell *et al.*, 2001). However, if this theory has been widely applied in conceptual framework, it focuses mainly at a nation-wide scale (Keeling & Gilligan, 2000; Keeling *et al.*, 2001) or at least on a large surface area. Finally, the last tools which can be used are multi-agent systems (Axelrod, 1984). Multi-agent systems are based on cellular automaton (Wolfram, 2002), but they apply a more ‘cognitive’ way. Boundaries between multi-agent and cellular automaton often seems more philosophical and semantical. A wide litterature of multi-agent systems has

been done, especially on social sciences (Ferber, 1999) and ecology (Grimm & Railsback, 2005). Curiously, despite some individual-based models in epidemiology for directly-transmitted diseases (Eubank *et al.*, 2004; Ferguson *et al.*, 2005), multi-agent systems have not yet been studied on vector-borne disease dynamics in spatial context.

In this study, we expose a simple and robust multi-agent model which can be highly and easily extended to the study of more complex situations. After presentation of this model, we analyze it to underline how spatial features can impact on disease dynamics. Afterwards, we study how spatial configuration and host species interactions in a spatial context can interact with temporal dynamics of vector-borne diseases. Finally, we show three first extensions of our model reported in section “To go beyond”. The first one is the possibility to integrate real landscape coming from a Geographical Information System (GIS). Because these kind of input requires highly-intensive computing, we have developed a parallel version of our model. Finally, we show a possible way on how to integrate the evolutionary dynamics dimension of host-parasite systems.

## 2 Philosophy of this model

Previous individual-based models (Ferguson *et al.*, 2005; Eubank *et al.*, 2004) are quite complex and these models have tried to profit of this computational framework to produce very complicated models. The Main goals of these models are to make predictions about possible future dynamics of the disease under focus. In this paper, our approach is totally different. Our model is as simple as possible to reach three main goals: (i) a clear and detailed explanation of this simple spatial model to be used as a ‘reference’ for vector-borne diseases, (ii) to underline the core mechanisms of vector-borne disease in a spatial context and to allow comparison for further investigations and (iii) to explain how this model could be easily adapted to other disease situations.

Our epidemiological framework is inspired by the classical framework proposed first by Kermarck and McKendrick (Kermak & McKendrick, 1927) and most popularized by Anderson and May (Anderson & May, 1991). We assumed four different status for both types of hosts, i.e. vectors and reservoirs, involved in disease transmission. First, individuals were born in a ‘Susceptible’ non infected state and they can become infected when contracting the disease agent. After an infection (this process will be detailed later), individuals become ‘Infected’, but at this stage they are unable to infect another host. Then, after a given time called ‘latency period’, individuals become ‘Infectious’ and they are now able to infect other individuals. Finally, after an ‘infectious period’, individuals become ‘Recovered’ and they are immune against the disease agent, except for vector individuals which remain infectious until their death (Epstein *et al.*, 1998).

From an ecological point of view, the present model is supported by strong ecological framework (Rozenweig, 1995). We assume that host species are distributed spatially and clustered within different specific ecological habitats. Hence, host species within an habitat cannot go out from its original habitat expected within a given range of tolerance value. This important parameter will be discussed later.

Of course, the aim of this model is to study dynamics of vector-borne diseases, but it could also be used to assess other scientific questions with similar scope as well. Despite this model is not the “magic model” which can be used for everything and is always expected by numerous biologists, our framework is a simple proposal, easily expendable to study other scientific questions with similar scope.

### 3 Components of the multi-agent system

We here used an oriented-object approach. A 'class' is an abstract pattern of a physical representation and an 'object' is an instance of class. Each class could be linked to other classes by 'attributes', which represent properties of a class, or by 'methods', which represent different functions applicable on each object. This model is implemented with the support of the SWARM platform (Minar *et al.*, 1996) and has been developed in Java language.

The structure of our model, i.e. relationship between classes, is given in figure 1. This UML (Unified Modeling Language) modelling shows the different parts of our model. An 'Host', which could be a vector or a reservoir individual as well, can host one 'Parasite' agent. All 'Host' objects are contained within a 'World' object, which contains computing representation of physical world. By a matter of fact, the 'Parasite' agents are also contained within this 'World' object. All these parts, and the most important functions and attributes used, will be detailed further in the manuscript.

#### 3.1 Parasite

"Parasite" class contains different characteristics related only to the disease agent and its illness, like "InfectiousPeriod", "LatencyPeriod" and "Virulence", and this is applied for both for vector and reservoir species individuals. Because disease characteristics are in reality a by-product between host and parasite life history-traits, this simplification leads to some limitations of the model. With this approximation, we assume that parasite characteristics are exactly identical within vectors species and within reservoirs species. This approximation is acceptable for disease with multiple vector and reservoir species if parasite influences are similar between different host species (Anderson & May, 1991; Keeling & Rohani, 2008). But this approximation needs to be refined if we want to address disease agent transmission with different strains of parasite. Because the main goal of the current work is to deal with first a simple disease system without evolutionary dynamics, this issue will be discussed in the final section "To go beyond".

#### 3.2 Host

"Host" class is the most important class of the model. There are different groups of attributes. The first one concerns the geographic localization of individuals. Hence, host contains 'x' and 'y' attributes representing geographical localization. For update purposes, we added attributes 'futureX' and 'futureY' which contains future positions of the given host individual. These attributes will be dynamically updated in time. The second group concerns species characteristics which do not change in time. Within this group, we can distinguish ecological life-history traits, like "OffspringSize", "Lifespan" and "BitingRate" from spatial factors like "MovingCapacity" and "HabitatTolerance". "MovingCapacity" represents the number of pixels allowed for moving and "HabitatTolerance", a core parameter of our model, quantifies for each host species the number of pixels which is allowed to diffuse outside its original habitat. To distinguish between vector and reservoir individuals, the "BitingRate" attribute will be equal to "-1" for reservoir individuals and to the corresponding biting rate for vector individuals. It would be possible to distinguish two different classes 'Vector' and 'Reservoir' species which inherit from 'Host' class. However, in our sense, the inheritance should be applied in only both cases. The first case is when number of inheriting classes is high or could be high. This is clearly not our case since only two classes are definitively needed. The second interesting case of inheritance is when number of functions

which have to be inherited from a super-class is high. In our case, just the function 'recovering' have to be developed differently and the function 'Move' has to be partly developed differently. The last reason is that a high number of functions from 'ModelSwarm' class uses general properties of host and does not need information about if individual is a vector and/or a reservoir. For all the above reasons, we choose to integrate 'Vector' and 'Reservoir' particularities into a single 'Host' class. Finally, attributes "IndexHabitat" and "IndexSpecies" are used for computational purposes. These different characteristics will be the same between individuals within a given host species. As already said for "Parasite" class, host reactions (e.g. immune responses, mechanical responses, ...) to fight against the parasite are not considered here, and all host-parasite interactions are accepted to be static in "Parasite" class except the 'Competence' parameter. This parameter, integrated into 'host' class, represents the probability for a host individual to become 'Infectious' after a contact with an 'Infectious' individual.

### 3.3 Landscape of habitats

Finally, landscape will be simply an array with size of the virtual world. This array will be contained into a class 'ModelSwarm' which contains different functions impacting on this array. This is an array of Integer values, values corresponding to index of habitats. Hence, these indexes of habitats will be linked with the Host's attribute "IndexHabitat". Thus, just with these two parameters, we can characterize the whole spatial distribution of host species. By the same way, we will be able to address all kind of landscape configurations. This array could be assimilated to a picture, which indicates the category of habitats occurring at each pixel.

## 4 Dynamical interactions between components

Now that the static part has been defined, we have to address the dynamical interactions between all these attributes. In both space and time, each object will interact with each other using simple dynamical functions. Still to keep our model as simple as possible, we have modeled only three different functions scheduled by a main algorithm. All these three functions are implemented in class 'Host'.

### 4.1 Host with landscape: Moving function

There is two possibilities in the moving function. The first one is a basic type of moving. Each individual has a given 'MovingCapacity'. Hence, from its initial position, it can move to  $((MovingCapacity + 1) * 2)^2$  new positions. At each time step, a new next position will be randomly selected. If this position is not within individual's habitat (with respect to 'Tolerancevalue'), the nearest position into the habitat will be then selected.

The other possibility concerns vector individuals. Each vector individual has a 'BitingRate' which is converted to probability of biting at each time step and which is equal to  $1/BitingRate$  when 'BitingRate' is expressed with time step used in simulations. When this event is selected, the number of available reservoir individuals in  $((MovingCapacity + 1) * 2)^2$  potential next positions is computed. A reservoir individual will be selected randomly from an uniform distribution, and vector will move to this selected position and it then bites on choosen reservoir individual for a potential transmission between vector and reservoir.

## 4.2 Host with parasite: Infection function

This potential infection is the second function, and it could be involved at each time step. Each individual, both from vector and reservoir species, has a 'Competence' value, which represents the probability that an individual become infectious after an infectious contact. Hence, a random number will be generated in an uniform law and, if this number is inferior to this 'CompetenceValue', the field 'nextParasite' receives input parasite. At each time step, 'currentParasite' has a probability  $1/latencyPeriod$  to receive object 'nextParasite' if this object is not nul. If success, 'nextParasite' will receive 'null' value. In similar way, at each time step, 'pastParasite' has a probability  $1/infectiousPeriod$  to receive object 'currentParasite'. Hence, fields 'nextParasite', 'currentParasite' and 'pastParasite' will determine infectious status : (i) if the three fields are 'null', individual is in state 'Susceptible'; (ii) if 'nextParasite' is not null and other are null, state is 'Infected', but not infectious (iii) if 'currentParasite' is not null and others are null, state is 'Infectious' and these individuals can transmit the disease agent, and finally (iv) when 'pastParasite' is not null and others are null, state is 'Recovered' and these individuals cannot be infected again.

## 4.3 Host: Birth and death functions

Finally, the last important functions concerns demography. Each individual has a mean 'OffspringSize' which represent the number of new hosts created at each birth event. To simplify, we assume that each 'Host' object has on average only one birth event during its life. Hence, at each time step, there is a probability  $1/lifeSpan$  that 'OffspringSize' new 'Host' objects will be created for each individual. In the same way, individuals die with a probability equals to  $1/lifeSpan$  at each time step. To keep our populations constant, as we assumed in the rest of this paper, we set 'OffspringSize' to one. Thus, in average, each host will produce one new host before its death.

## 4.4 Main algorithm

Finally, each individual has a main algorithm which schedules previous different functions. This algorithm is splitted in two main functions: function 'Step' and function 'Update'. Function 'Step' is called first. In this function, 'Move' function will be applied and, for vector individuals, research of available reservoir individual hosts would be applied if event 'Bite' is selected. Only three fields can be modified during this function, 'futureX', 'futureY' and 'nextParasite'. When 'Step' function is done for all host individuals, function 'Update' is applied on each individual. In this function, fields 'x' and 'y' will be filled with 'futureX' and 'futureY' respectively, field 'currentParasite' will be filled with 'futureParasite' value with a probability  $1/latencyPeriod$ . Field 'pastParasite' will be filled with 'currentParasite' value with a probability  $1/infectiousPeriod$  and birth and death functions will be called with probability  $1/lifeSpan$ . All functions are detailed in pseudo-code shown in Appendix A. All objects will be filled from relevant case-studies. Data format is explained in Appendix B. The most important point in data format features remains its capacity to quantify for each habitat a different moving capacity for each species and reservoir species, leading to an integration of heterogeneous environment. All parameters used in this model are summarized in table 1.

## 5 What does spatial dimension change?

This is important for our model to be compared to a standard SEIR model adapted for vector-borne disease. An intuitive result is that time series generated by our model with an uniform landscape (only

| Name             | Object   | Comments   |
|------------------|----------|--|
| InfectiousPeriod | Parasite | Length (in days) of infectiousness period  |
| LatencyPeriod    | Parasite | Length (in days) of latency period   |
| Virulence        | Parasite | Extra-mortality (regarding natural lifespan) induced by parasite   |
| OffspringSize    | Host     | Number of new host produced at each reproduction event   |
| Lifespan         | Host     | Lifespan of host individual (in days)  |
| BitingRate       | Host     | Frequency of biting events (in days). Equal to $-1$ for reservoir individuals.   |
| MovingCapacity   | Host     | Number of pixels allowed for moving of each side. Leads to a possible moving within a square of $((movingCapacity + 1) * 2)^2$ |
| HabitatTolerance | Host     | Number of pixels allowed for moving outside their original habitat.  |
| IndexHabitat     | Host     | Index of habitat where individual can move without restrictions  |

Table 1: Table of parameters which are not for computational purposes. Each parameters are detailed further in the main text.

one habitat) and with a moving capacity overlapping the entire landscape leads to similar time series generated by a non-spatial SEIR stochastic model. This expected result is important to underline because our model can be compared to previous results generated using SEIR model. Thus, we could really assess several core mechanisms involved in spatial vector-borne diseases with this model. We first started using a simple system composed of only one vector species and one reservoir species and we then complexified the initial model in adding one reservoir species more (see section 5.3).

## 5.1 Dynamical properties of the spatial model: Importance of space

To understand the net impact of spatial features in vector-borne disease model, we have analyzed how variation in vector and reservoir individual moving capacity could act on intensity of disease persistence. We choose our ecological and epidemiological parameters in order to generate an epidemics as indicated on figure legends ( $R_0 > 1$ ).

Simulations shows that reservoir moving capacity does not play a prominent role on intensity of disease transmission (figure 2), represented here by the maximal number of infectious vectors. That could be understood since reservoir individuals are not the organisms which “make the contact” between vector and reservoir individuals. If reservoir individuals are within the range of vector moving capacity, moving capacity of reservoirs will not change the frequency of contact and hence probability of infection.

On the other side, vector moving capacity clearly plays a large role. The explanation is similar than previously, and indeed an increase of vector moving capacity increases the number of available reservoir individuals that are reachable for biting. However, a moving capacity threshold could be shown in figure 2. World used in this case sizes 100 pixels on each side. Despite that this threshold value is not enough to reach all reservoirs individuals for the vectors, this threshold seems sufficient, with the support of well-mixed vector individuals, to reach a maximal value ,in the ratio between vector abundance and reservoir abundance, to keep constant the epidemic. This moving capacity threshold is interesting to underline because it suggests that vector moving capacity should be reduced below a given threshold to really decrease the intensity of disease transmission.

These first results point out that vector spatio-temporal dynamics may impact more largely on disease transmission than reservoir’s one. However, most of modeling studies on vector-borne disease, like for malaria, try to cope with complex modeling of reservoir host displacement. Our study suggests that it

could be better for vector-borne disease to not consider moving characteristics for reservoir host individuals and to focus more precisely spatio-temporal dynamics of vector species.

## 5.2 Impact of spatial configuration

Now that we have identified the core mechanisms of moving capacity, we could analyze how spatial distribution of host species can influence disease dynamics. Indeed, in natural systems, species are not well-mixed as previously assumed but only some (host) species have contacts with some other (host) species (Rozenweig, 1995).

Here, we looked on what could be the consequences of different spatial configurations in terms of spatial distribution of species in the landscape. Hence, we use a fractal landscape to characterize real landscapes. In landscape ecology, fractal landscape is assumed to be a 'neutral' model (Turner, 2005). Put in other words, a 'neutral model' is a model without a pure formalisation of mechanisms, but this is this kind of model should be improved in comparison with other more complicated models. Thus, we used the classical Middle Displacement Point algorithm (MDP (Saupe, 1988)) to generate this fractal landscape. This fractal landscape yields continuous values and we have to apply a cluster identification to make a discrete landscape within a given number of classes. This operation is classically done in epidemiological studies involving GIS (Tran & Raffy, 2006). Hence, this number of classes will be also analyzed. Finally, to dispatch vector and reservoir species on the fractal landscape, we assumed that vectors are setted on odd habitats and reservoirs on even habitats.

The surprising result is that neither fractal dimension nor the number of classes seem to have a significant impact on disease dynamics (figure 3). This result can be understood because, despite different spatial configurations, the total number of vector and reservoir individuals is kept constant, and the surface area for each species is similar. However, as previously shown in another work (Roche *et al.*, forthcoming), spatial configuration of vector and reservoir species within the landscape can have more profound effects on disease dynamics.

## 5.3 Importance of adding (reservoir) species

The last part of this theoretical study concerns now what can happen when a new host reservoir species is included in space. An interesting effect of species adding has been found in an empirical (Ostfeld & Keesing, 2000), experimental (LoGiudice *et al.*, 2003) and theoretical context (Dobson, 2004). This effect, named the 'dilution effect', stipulates that disease prevalence in vector population decreases with the increase of low competent reservoir species abundance. Hence, it could be interesting to understand in which conditions this dilution effect in disease transmission may be involved in a spatial dimension.

Hence, we studied a situation which always leads to disease persistence. We then analyzed how the introduction of one low competent reservoir species (competence=1%) can buffer disease transmission and leads to lower disease transmission. Hence, population size of this introduced reservoir species play a determinant role in disease dilution (figure 4). But as it is expected from previous results, an increase of moving capacity of the added new reservoir species does not play an important role. Once again, because vectors "make the contact" in disease transmission, the increase of moving capacity of this added reservoir species does not increase the probability for vector individuals to find a poorly competent reservoir individual. However, the increase of poorly competent reservoir population size increases this probability, and thus it increases the dilution effect' phenomenon.

## 6 To go beyond: Outcomes for modifying system studied

Core mechanisms have been identified now. For simplicity of our results, we have chosen a simple epidemiological context with only one vector species and one (or two) reservoir species in a landscape with some classes. But the concept of our model is its genericity. Hence, we have to develop the possibility to integrate real data coming from real epidemiological situations. In this section, we propose three main (and simple) additions to our basic model. The first one concerns the integration of map coming from Geographical Information System (GIS). This integration allows in future studies to integrate real landscape and to analyze how a pathogen agent can be transmitted within this landscape. But when landscape from GIS requires a high resolution, the computability of our model could become infeasible. In this scope, we show a second integration which concerns the implementation of parallel behavior. With this extension, our model becomes a client/server software and we could split host objects to several computers. By this way, the computability of our model will only depend on number of available computers. Now that this model is ready to study disease transmission in really complex environments, we integrate the last extension which concerns the evolutionary dynamics. With the help of these three extensions, which have been easily implemented, the support of this model could be then crucial for a wider range of ecological and epidemiological studies. That underlines the adaptability of our model.

### 6.1 Integration of data from a GIS

By the construction of the model, data integration does not need additional development. Because most of GIS softwares integrate an output to raster format, we could fill our habitats which represent the 'virtual world' with the values contained in GIS output file. This output should indicate values, in terms of habitat classification, for each pixel. The last step to do is to associate each habitat flagged to each vector and reservoir species involving in our landscape.

### 6.2 Outcomes for intensive computing: Parallelization

When number of individuals increases in a too huge proportion or when space to modeling is too detailed like for high-resolution map, computing resource is fastly a limiting factor. To address this lack, we present here a parallel version of our model. This is a first version of parallelization which involves communication between different computers and which does not accept a resume of current simulation. This is easy to replace different computers by different chipsets just by replacing communication via 'Socket' (a classical method in network programming) by a communication via internal memory. Moreover, the 'resume' function of our model could be integrated with a better management of unexpected events.

This parallelization was quite simple and is based on a classical multi-thread client/server model. Actually, all operations to access to the "virtual world" is done by different functions in class "ModelSwarm Mother". Hence, we extend our model to two new classes which inherit from the first one (see figure 5).

For ModelSwarmClient, each client contains a given number of individuals. These clients have also one thread to receive request from server. It exists four synchronization messages for clients : (i) "GO STEP", which indicates for client to launch 'Step' function for each individual ; (ii) "END STEP" which is sent by client to alert server when all its individuals did their 'Step' function ; (iii) "GO UPDATE" which is received by client to launch 'Update' function for all its individual and (iv) "END UPDATE" which is sent by client to indicate to server that this time step is done for this client.

In ModelSwarmServer, when GIS file is loaded, each new individual will be assigned to the less busy



client (client with the lower number of individuals). Afterwards, a thread is created for communication with each client. Synchronisation message have been exposed previously. When clients need to know some characteristics about one neighbouring host or about habitat value for one pixel, the server receives a message indicating the value wanted. A communication protocol has been developed and it is exposed in Appendix C.

This implementation underlines the capacity of an oriented-object program. Indeed, "ModelSwarm Alone" class is the class used in the case of a non-parallel model. This class inherits from "ModelSwarm Mother" class and it is just filled with "virtual functions" which are functions accessing to the virtual world or which manage scheduling of tasks. These virtual functions will be developed with a different way for a standalone execution, a server execution or a client execution. By this way, we know that model behavior has not been modified because it is implemented in Host class and only functions of scheduling and space access has been modified in parallel version.

### 6.3 Integration of evolutionary dynamics

Finally, evolutionary dynamics of host-parasite interactions in real landscapes has been poorly studied. However, our model could easily cope with this supplementary complexity. To integrate evolutionary insights, we have to relax the assumption than all disease characteristics are contained into "Parasite" class. We hence have to model the infection process as a by-product between the host and the parasite. To do that, we integrate an interesting theoretical framework purposed by Girvan and collaborators (Girvan *et al.*, 2002) to study pathogen evolution. Their idea is simple. Let us imagine that we can represent pathogen genome as a binary string (0 or 1) with a length  $n$ . If we apply the same intention on the host genome, but with a bigger string length, we can compute the Hamming's distance between the two strings to compute a measure of the adequation between host and pathogen, and hence yielding to a probability of infection. If we integrate a mutation rate to pathogen's genome, applied at each new infection, we could study the evolutionary dynamics of pathogens in space and time. Finally, if we apply also a mutation rate to host's genome at each new birth, the analysis of coevolutionary dynamics could be reached.

This last extension shows once again the adaptability of our model. Just by modifying the function "Infection" and with a conceptual representation of host and parasite genome, we could analyze a wide range of evolutionary dynamics in space and time, for and within different vector and reservoir species in real landscape.

## 7 Discussion and perspectives

We have seen that the model described in this paper is one of the simplest which could be done on vector-borne diseases. This simplicity, which leads to a model comparable to classical SEIR stochastic model, allows us to analyze the core mechanisms involved by spatial features on vector-borne disease dynamics. The analysis of these spatial features have revealed that spatio-temporal dynamics of vector species is a crucial key in disease understanding. Moreover, to decrease intensity of disease transmission, a drastic reduction of vector moving capacity have to be applied to produce a significant effect on disease patterns.

The high flexibility of our model allows to develop a simple integration of data coming from GIS. This possibility allows us to go out from theoretical studies and to cope with real situations. But because these real situations need often high-resolution GIS, we have developed a parallel version of our model to cope

with all kinds of epidemiological situations. Finally, to finish with model's adaptability, we integrated a simple way to study evolutionary and coevolutionary dynamics.

Of course, as we have already said, this model is not a "magic model" which can model everything, everytime and everywhere. But the dramatic increase activity of vector-borne diseases (Taylor *et al.*, 2001), like West Nile Virus, Lyme disease, Chickungunya or others, strongly support the generation of this kind of model for a better understanding of complex system diseases. These theoretical development have to be continued to understand all impact of spatial features on disease dynamics.

As we already said, others spatial modeling methods would be applied. The most used modeling in vector-borne diseases is reaction-diffusion framework. This framework is really interesting in simple cases. However, when landscape is highly fragmented and the diversity of local habitats could impact on moving capacity of vector-species, tractability of this model could become unfeasible. Moreover, if disease studied involve several vector and reservoir species, number of equations then reaches a critical level. This limitation also exists for a metapopulation and network models. Hence, the most generic model is probably an individual-based model as we have developed in the present work.

Our model opens a new opportunity in the study of infectious diseases. Because mathematical epidemiology owes its notoriety to SEIR framework, we hope that our study have underlined how computational biology could be well applied to the study of vector-borne diseases. Our model, freely accessible on <http://roche.ben.googlepages.com> under GPL license, is purposed as a first standard model. This model could, and should, be improved to increase the interest of spatio-temporal dynamics of vector-borne diseases in realistic situations.

## 8 Acknowledgments

We sincerely acknowledge different colleagues which reviewed this manuscript and help to its improvement. In particular, we thank Roman Biek, Duke Scott-Sylvester, Lance Waller and Marc Choisy for their helpful comments. BR and JFG are sponsored by both Institut de Recherche pour le Dveloppement and the Centre National de la Recherche Scientifique, and are supported by the EDEN project (EU grant GOCE2003010284 EDEN). This publication is catalogued by the EDEN Steering Committee as EDENXXX (<http://www.edenfp6project.net/>). The contents of this publication are the sole responsibility of the authors and don't necessarily reflect the views of the European Commission. FB is sponsored by Centre International de Recherche Agronomique pour le Dveloppement.

## References

- Albert, R. & Barabasi, A.L. (2002). Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of Modern Physics*, 74, 47–97. 208.
- Anderson, R. & May, R. (1991). *Infectious diseases of humans: Dynamics and control*. Oxford Science Publications.
- Axelrod, R. (1984). *The evolution of cooperation*. New York: Basic Books.
- Bolker, B.M. & Grenfell, B.T. (1993). Chaos and biological complexity in measles dynamics. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 251, 75–81.

- Caraco, T., Duryea, M.C., Glavanakov, S., Maniatty, W. & Szymanski, B.K. (2001). Host spatial heterogeneity and the spread of vector-borne infection. *Theor Popul Biol*, 59, 185–206. 125.
- Colizza, V., Barrat, A., Barthelemy, M., Valleron, A.J. & Vespignani, A. (2007). Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: Baseline case and containment interventions. *PLoS Med*, 4, e13. 361.
- Daszak, P., Cunningham, A.A. & Hyatt, A.D. (2000). Emerging infectious diseases of wildlife—threats to biodiversity and human health. *Science*, 287, 443–449.
- Dieckmann, U., Law, R. & Metz, J.A.J. (eds.) (2000). *The geometry of ecological interactions: Simplifying spatial complexity*. Cambridge University Press.
- Dobson, A. (2004). Population dynamics of pathogens with multiple host species. *Am Nat*, 164 Suppl 5, S64–S78. 82.
- Epstein, P.R., Diaz, H.F., Elias, S., Grabherr, G., Graham, N.E., Martens, W.J., Mosley-Thompson, E. & Susskind, J. (1998). Biological and physical signs of climate change: Focus on mosquito-borne diseases. *Bulletin of the American Meteorology survey*, pp. 409–417.
- Eubank, S., Guclu, H., Kumar, V.S.A., Marathe, M.V., Srinivasan, A., Toroczkai, Z. & Wang, N. (2004). Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature*, 429, 180–4. 76.
- Ferber, J. (1999). *Multi-agent Systems: Introduction to Distributed Artificial Intelligence*. Addison-Wiley.
- Ferguson, N., Anderson, R. & Garnett, G. (1996). Mass vaccination to control chickenpox: the influence of zoster. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 7231–5. 39.
- Ferguson, N.M., Cummings, D.A.T., Cauchemez, S., Fraser, C., Riley, S., Meeyai, A., Iamsirithaworn, S. & Burke, D.S. (2005). Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, 437, 209–214.
- Gandon, S., Mackinnon, M.J., Nee, S. & Read, A.F. (2001). Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. *Nature*, 414, 751–756. 136.
- Gascuel, O. (ed.) (2005). *Mathematics of Evolution and Phylogeny*. Oxford University Press.
- Girvan, M., Callaway, D.S., Newman, M.E.J. & Strogatz, S.H. (2002). Simple model of epidemics with pathogen mutation. *Phys. Rev. E*, 65, 031915. 317.
- Grenfell, B., Bjornstad, O. & Kappey, J. (2001). Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature*, 414, 716–23. 19.
- Grenfell, B.T. & Dobson, A.P. (eds.) (1995). *Ecology of infectious diseases in natural populations*. Cambridge University Press.
- Grimm, V. & Railsback, S.F. (2005). *Individual-based modeling and ecology*. Princeton University Press.
- Hanski, I. & Gilpin, M. (1997). *Metapopulation biology: Ecology, Genetics and Evolution*. Academic Press.
- Hethcote, H. (2000). The mathematics of infectious diseases. *SIAM Review*, 4, 599–653. 11.

- Hufnagel, L., Brockmann, D. & Geisel, T. (2004). Forecast and control of epidemics in a globalized world. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 15124–15129. 83.
- Keeling, M., Woolhouse, M., Shaw, D., Matthews, L., Chase-Topping, M., Haydon, D., Cornell, S., Kappey, J., Wilesmith, J. & Grenfell, B. (2001). Dynamics of the 2001 UK foot and mouth epidemic: stochastic dispersal in a heterogeneous landscape. *Science*, 294, 813–7. 25.
- Keeling, M.J. & Gilligan, C.A. (2000). Metapopulation dynamics of bubonic plague. *Nature*, 407, 903–906.
- Keeling, M.J. & Rohani, P. (2008). *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton University Press.
- Kermak, W. & McKendrick, A. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc Roy Soc Lond*, 115, 700–726.
- Koella, J.C. & Bote, C. (2003). A model for the coevolution of immunity and immune evasion in vector-borne diseases with implications for the epidemiology of malaria. *Am Nat*, 161, 698–707. 16.
- LoGiudice, K., Ostfeld, R.S., Schmidt, K.A. & Keesing, F. (2003). The ecology of infectious disease: effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 567–71. 206.
- Minar, N., Bukhart, R., Langton, C. & Askenazi, M. (1996). The swarm simulation system: A toolkit for building multi-agent simulatons. Tech. rep., Sante Fe Institutue. 282-1.
- Ostfeld, R.S. & Keesing, F. (2000). Biodiversity and disease risk : The case of lyme disease. *Conservation Biology*, 14, 722–728. 132.
- Rhodes, C. & Anderson, R. (1996). Dynamics in a lattice epidemic model. *Physics Letters A*, 210, 183–188. 168.
- Roche, B., Real, L.A., Bousquet, F. & Gugan, J.F. (forthcoming). On the predictability of vector-borne diseases. *In prep*.
- Rohani, P., Earn, D. & Grenfell, B. (1999). Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. *Science*, 286, 968–71. 4.
- Rozenweig, M. (1995). *Species diversity in space and time*. Cambridge University Press.
- Saupe, D. (1988). *Algorithms for random fractal*, Springer-Verlag, chap. 2, pp. 71–135. 313.
- Taylor, L.H., Latham, S.M. & Woolhouse, M.E. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356, 983–989. 166.
- Tilman, D. & Kareiva, P. (eds.) (1997). *Spatial Ecology: the role of space in population dynamics and interspecific interactions*. Princeton University Press.
- Tran, A. & Raffy, M. (2006). On the dynamics of dengue epidemics from large-scale information. *Theor Popul Biol*, 69, 3–12.
- Turner, M.G. (2005). Landscape ecology: What is the state of the science? *Ann.Rev. Ecol. Syst.*, 36, 319–344.

Wolfram, S. (1983). Statistical mechanics of cellular automata. *Rev. Mod. Phys.*, 55, 601–644.

Wolfram, S. (2002). *A new kind of science*. Wolfram Media.

Woolhouse, M.E.J. & Gowtage-Sequeria, S. (2005). Host range and emerging and reemerging pathogens. *Emerg Infect Dis*, 11, 1842–1847.

## 9 Figures

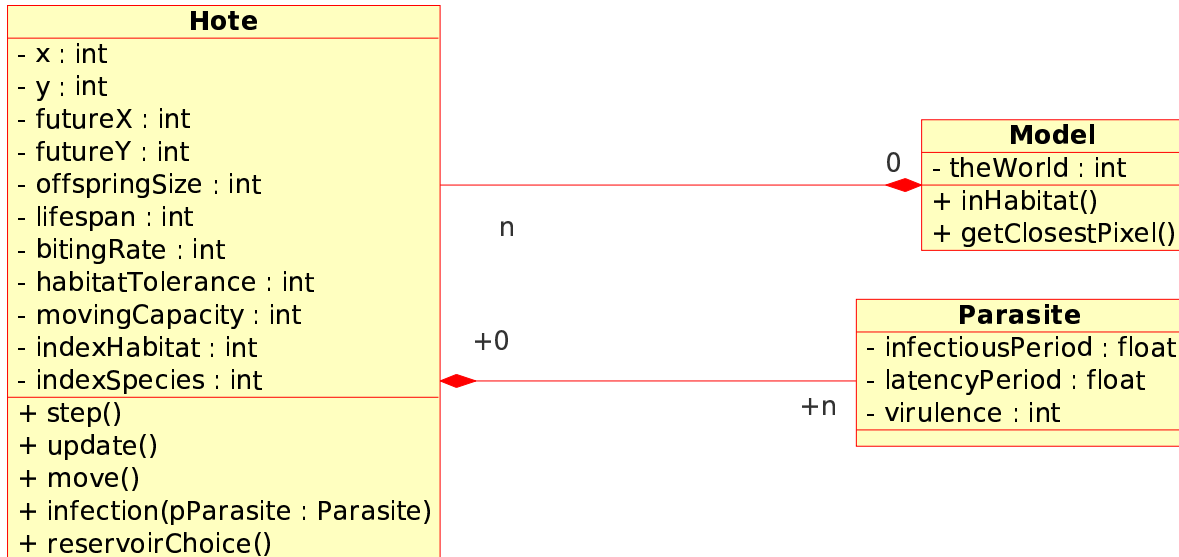


Figure 1: Static UML modeling of our model. "ModelSwarm" class, which contains representation of virtual world where pathogen agent circulates, contains links to all "Host" objects. This "Host" object can contain, or not, one "Parasite" object if Host is infected, infectious or has been infected. All attributes and functions are detailed in the main text.

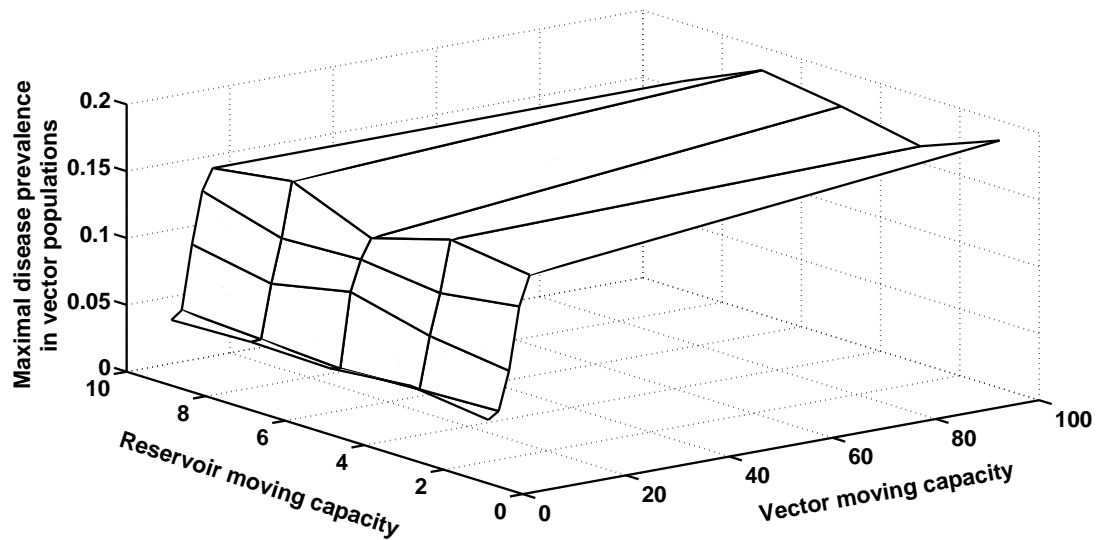


Figure 2: Intensity of disease transmission, measured by the maximal number of infectious vectors, regarding different spatial parameters. Reservoir moving capacity does not play any role when vector moving capacity drives the intensity of disease transmission. When vector moving capacity is large, vector individuals can reach a high number of reservoir individuals. A threshold is shown for a vector moving capacity of 10 pixels. With this moving capacity, a given vector individual placed at the center of lattice can reach a large number of pixels. Hence, a large majority of reservoir individuals will be available for biting. Lattice sizes 100 pixels, abundance of vectors is 1000, abundance of reservoirs is 100, competence values for vector and reservoir species is 80% and 90%, respectively.

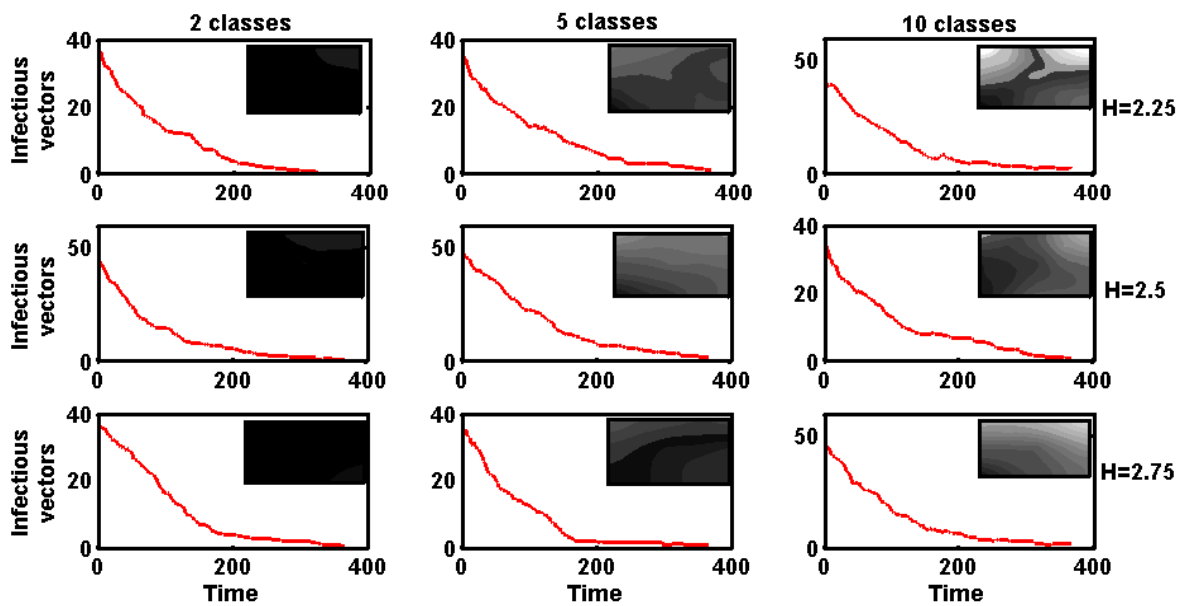


Figure 3: Impact of fractal dimension and number of possible habitats on disease dynamics. Time series represent the number of infectious vectors across time, and small picture within each plot illustrate the landscape generated. From this figure, it is clear that any of these two parameters impact strongly on disease dynamics. Actually, when fractal dimension of landscape and number of possible habitats increase, habitat surface area for vector and reservoir species, like abundance of each species, stays similar. That leads to a constant disease transmission. Parameters used here as identical to those used previously.



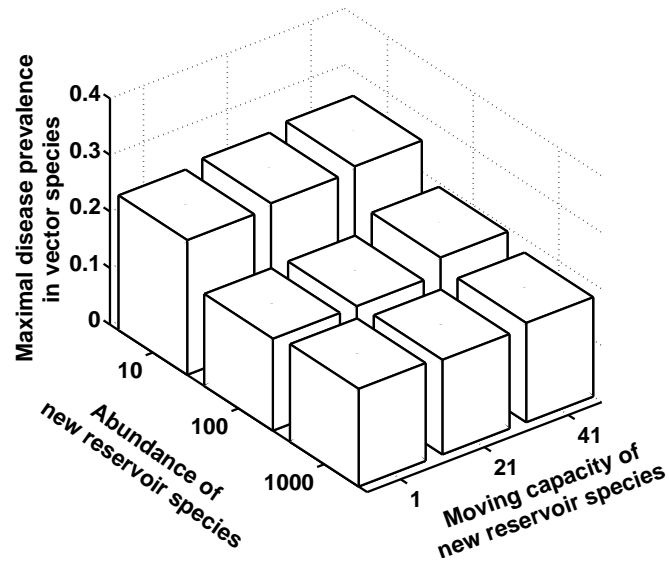


Figure 4: Impact of a reservoir species introduction on intensity of disease transmission. Population size of this introduced reservoir species acts strongly on the decrease of disease transmission. This is a direct application of the dilution effect as explained in the main text. However, moving capacity of this new species does not act on disease transmission because this parameter does not increase the number of vector available per each reservoir individuals. Parameters are similar as in figure 3. Competence of introduced species is 1% and ecological parameters for this species are identical to the other reservoir species.

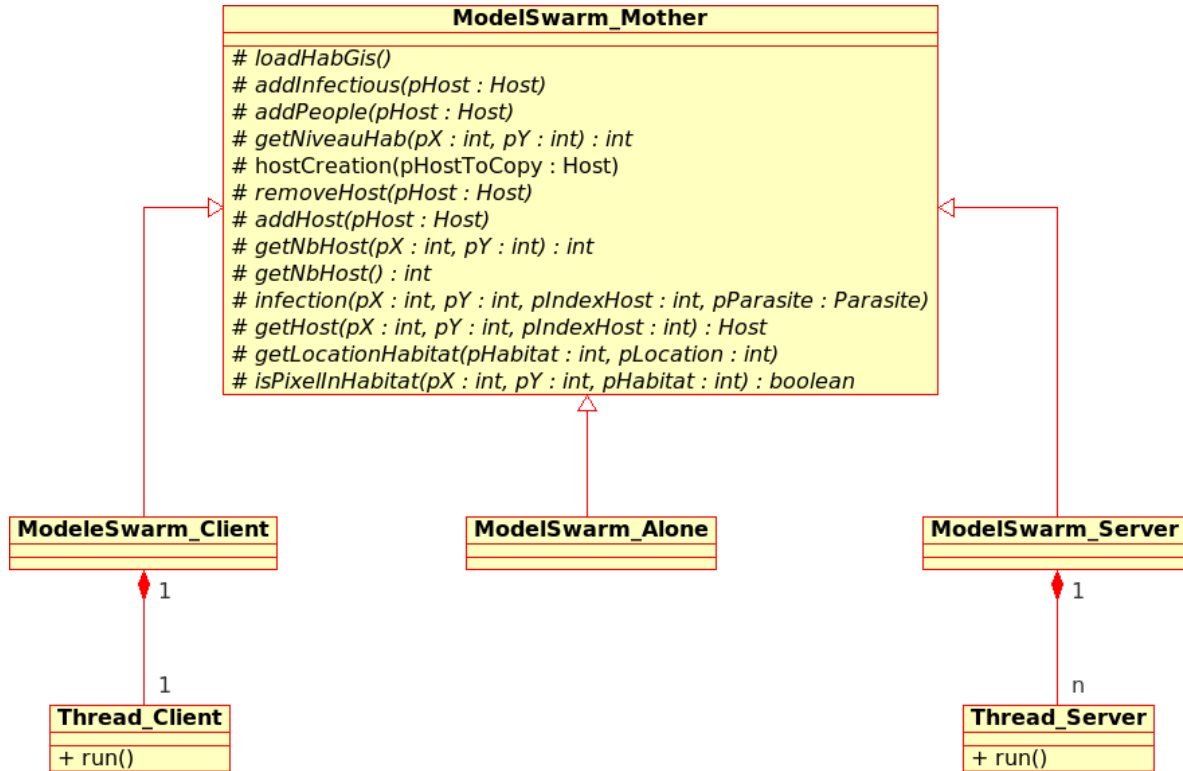


Figure 5: Distributed behavior of our model. Each function acting on virtual world or on scheduling was in "ModelSwarm" class behavior. We put these functions as virtual functions and each behaviour is implemented in inheriting class. "ModelSwarm Alone" contains the same functions than in "ModelSwarm" class and is applied in a standalone use. "ModelSwarmClient" and "ModelSwarmSever" are called in the case of parallel behaviour. On the server side, a thread is created for each clients and communication is done by a developed communication protocol (See Appendix C). On the client side, each client can focus on a given number of "Host" objects and a thread is created to communicate with Server component.

## 10 Appendix

### 10.1 Appendix A: Algorithms of function

#### Host with landscape: Moving function

```
IF BitinRate== -1 OR 1/BitingRate > RAND()  
  INTEGER MovingArea=((MovingCapacity+1)*2)2  
  INTEGER IndexNewPosition=CEIL(RAND()*MovingArea)  
  NewX=(x-MovingArea+ROUND(IndexNewPosition/MovingArea))  
  NewY=(y-AireDplacement+ROUND(IndexNewPlace%AireDplacement))  
  IF NewX AND NewY are not in species Habitat  
    NewX and NewY receive closest values in habitat from NewX and NewY  
  END IF  
  nextX=NewX  
  nextY=NewY  
END IF  
ELSE  
  ReservoirList=ModelSwarm.LookingForReservoir(x,y,MovingCapacity,IndexHabitat,HabitatTolerance)  
  IF ReservoirList is not empty  
    ReservoirChosed=CEIL(RAND()*ReservoirList.size())  
    NewX=ReservoirChosed.x  
    NewY=ReservoirChosed.y  
    Infection(ReservoirChosed.parasite)  
    ReservoirChosed.Infection(Parasite)  
  END IF  
END ELSE  
FutureX=NewX  
FutureY=NewY
```

#### Host with parasite: Infection function

```
Parameters : PARASITE pParasite  
IF pParasite!=NULL  
  IF CurrentParasite==NULL and NextParasite==NULL and PastParasite==NULL  
    IF RAND()<Competence  
      NextParasite=pParasite  
    END IF  
  END IF  
END IF
```

#### Main algorithm

```
FOR Time=1 TO Time=TimeMax      FOR EACH Host Objects  
  HostObjet.STEP()  
END FOR EACH  
FOR EACH Host Objects  
  HostObjet.UPDATE()  
END FOR EACH
```

END FOR

**Function STEP**

Move()

**Function UPDATE**

```
IF currentParasite==NULL ET nextParasite!=NULL
  IF 1/latencyPeriod <RAND()
    curentParasite=nextParasite
    nextParasite=NULL
  END IF
END IF
IF currentParasite!=NULL ET previousParasite==NULL
  IF 1/infectiousPeriod <RAND()
    previousParasite=currentParasite
    currentParasite=NULL
  END IF
END IF
x=nextX
y=nextY
BIRTH()
DEATH()
```

## 10.2 Appendix B: Files input

To fill all characteristics for host species, parasite species or landscape structure, different file inputs are needed. The first one is the "Community file" which contains species characteristic, in order of appearance : "IndexSpecies", "OffspringSize", "lifespan", "BitingRate" and "Competence". Each line will represent a new species. The second file is the "Habitat file" which describes spatial distribution of habitats. Its structure is similar to a PPM image file (Portable PixMap file format). The header of file contains resolution in x-axis and y-axis on the first line and number of habitats contained in the file on second line. After this header, each line represents a line (in x way) of the picture and pixels on this line are splitted by a tabulation. Finally, the last file is the "Correspondance file" which make the connection between "Habitat file" and "Community File". Each line integrates "IndexSpecies", "IndexHabitat", "MovingCapacity" and "HabitatTolerance" values. Hence, we could take into account that some species will have a different moving capacity and tolerance value regarding its kind of habitat. That allow us to characterize spatial distributions of all species.

### 10.3 Appendix C: Communication protocol for distributed behavior

| Order             | Description   |
|-------------------|---|
| GET PLACE HAB     | Get place of host's index in the habitat  |
| GET NIVEAU HAB    | Get habitat value of input pixel  |
| ADD PEOPLE        | Add a new people in the output's file for abundance   |
| ADD INFECTIOUS    | Add a new infectious in the output's file   |
| ADD HOTE          | Add a new host into the system  |
| GET PIXEL HABITAT | Get habitat value for a given pixel   |
| GET NB            | get number of host for a given pixel  |
| GET PIQ           | Get "BitingRate" value for a given individual   |
| GET HOTE          | Get "Host" object for a given individual  |
| CREATION HOTE     | Create a new "Host" object with parameters putted in parameters   |
| REMOVE HOTE       | Remove "Host" object found in input   |
| GET PATHOGENE     | Get "Parasite" object for a given individual, NULL if any   |
| END STEP          | Indicating to the "ModelSwarmServer" Object that "ModelSwarmClient" object has finished "Step" function   |
| END UPDATE        | Indicating to the "ModelSwarmServer" Object that "ModelSwarmClient" object has finished "Update" function |

## Annexe E

ROCHE B., REAL L. A., BOUSQUET F. & GUÉGAN J. F. (2008)  
On the predictability of wildlife vector-borne diseases in space.  
Soumis à *Proceedings of the Royal Society of London - Biological  
Sciences*



# On the predictability of wildlife vector-borne diseases in space

March 11, 2008

Benjamin Roche<sup>1</sup>, Leslie A. Real<sup>2</sup>, François Bousquet<sup>3</sup> and Jean-François Guégan<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>UMR 2724 Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, IRD-CNRS-Université de Montpellier I, Montpellier, France

<sup>2</sup>Emory University, Clifton Road, Emory GA, USA

<sup>3</sup>Centre International de Recherche en Agronomie pour le Développement, Montpellier, France

<sup>4</sup>École des Hautes Études en Santé Publique, Hôtel-Dieu, Paris, France

## Abstract

Understanding the spatio-temporal dynamics of infectious diseases could give critical insights on how etiological agents are transmitted within and between host populations. Many infectious diseases are vector-borne, but unfortunately their dynamics in wildlife is difficult to understand due to the, sometimes, large number of host vector and reservoir species that are involved in their transmission in heterogeneous landscapes. In this paper, we analyze the spatio-temporal dynamics of vector-borne diseases using a simple mathematical and computational framework to identify the basic mechanisms at work. To cope with the evident complexity of vector-borne diseases in space, we used several laws which have been widely applied both in community ecology and landscape ecology, and we analyzed spatio-temporal dynamics with an individual-based model. This kind of system is extremely complex; therefore, we only focused on a general characteristic of the spatio-temporal disease dynamics: predictability, because disease predictability is a key factor in the control and surveillance of infectious diseases. We conclude that disease predictability increases with the capacity of each vector species to leave its original habitats and also with the landscape fractal dimension used in modelling. This observation underlines the fact that man-made ecosystems, which are often associated with high landscape fractal dimensions, might experience sporadic and unpredictable disease outbreaks. Moreover, the increase of host vector or reservoir species richness may also lead to less predictable disease dynamics. This highlights the possibility for emerging diseases with a large host species spectrum to exhibit unpredictable epidemics. We question the advisability of opting for a certain type of disease control policy if its application may lead to less predictable disease dynamics. A relevant question for public health policy makers could then be whether it is better to favour a lower, but unpredictable, transmission of disease, or a higher, but more predictable, disease transmission

## 1 Introduction

Recent studies have suggested that wildlife diseases constitute the majority of the emerging pathologies (Collinge & Ray, 2006) (Thomas *et al.*, 2005) (Dobson & Foufopoulos, 2001). Indeed, a topical work based on empirical data has shown that 66% of human infectious diseases have a zoonotic origin. This



proportion increases up to 75% when considering only emerging diseases (Taylor *et al.*, 2001). This underlines the necessity to better understand how pathogens are transmitted in wildlife since we can expect that future dreadful killers for humans will certainly emerge (again) from zoonotic diseases. Therefore, understanding how disease agents are maintained in animal populations and species, and what are the main drivers of disease emergence and outbreak in the human populations, is a high priority.

Among the emerging infectious pathologies, vector-borne diseases form a substantial part (Taylor *et al.*, 2001). A vector-borne disease agent is transmitted between a 'reservoir' (which is generally a vertebrate host) and a 'vector' (which is generally a haematophagous arthropod such as a mosquito or a tick). Transmission of this kind of pathogen can be only from one reservoir individual to another reservoir individual through the bite of an infectious vector. The impact of biodiversity, and more specifically of the species richness, on vector-borne diseases has received increasing interest during the last decade thanks to a series of seminal works on the potential capacity of natural communities to dilute the transmission of a disease agent (Ostfeld & Keesing, 2000b) (Schmidt & Ostfeld, 2001). The "dilution effect" hypothesis, proposed by Richard Ostfeld and collaborators (Ostfeld & Keesing, 2000b) (Schmidt & Ostfeld, 2001), stipulates that "Any increase in the abundance of poorly competent hosts will decrease disease prevalence in the vector population" (Ostfeld & Keesing, 2000a). Put in other words, lower disease prevalence in the vector species population is observed when the reservoir species richness increases. This hypothesis has been validated both by empirical (Schmidt & Ostfeld, 2001) and experimental studies (LoGiudice *et al.*, 2003) on Lyme disease, and another study has found that wildlife bird communities exerted a comparable effect on West Nile fever in Louisiana, USA (Ezenwa *et al.*, 2006). Finally, a recent theoretical study (Dobson, 2004) has concluded that also diseases transmitted through a frequency-dependent process (e.g., sexually-transmitted or vector-borne diseases) can show a similar pattern of dilution of the disease agent. The impact of local biodiversity, in terms of vector and reservoir species composition and richness, on transmission of vector-borne diseases has not been analyzed in a spatially explicit dimension context. Yet, the spatio-temporal dynamics of vector-borne diseases is a crucial component of disease transmission, especially in the case of diseases with large host spectra of vector and reservoir species. Spatio-temporal dynamics have been thoroughly analyzed for directly-transmitted infectious diseases in humans, such as measles or whooping-cough (Grenfell *et al.*, 2001) (Broutin *et al.*, 2004), and all these studies have stressed the necessity to develop a spatial epidemiology. For wildlife diseases, some recent studies did bring significant insights into the spatio-temporal dynamics by unifying the epidemiological and evolutionary dynamics of rabies (Real *et al.*, 2005) (Childs *et al.*, 2000) (Lucey *et al.*, 2002) and Ebola (Walsh *et al.*, 2005). In addition, some modelling work has shown a very good adequacy with the relevant field data (Russell *et al.*, 2004) (Russell *et al.*, 2005) (Walsh *et al.*, 2005). All these studies have highlighted the major impact of environmental heterogeneity on infectious disease dynamics (Real *et al.*, 2005) (Childs *et al.*, 2000) (Lucey *et al.*, 2002), and put forward the notion that disease's spread could be also spatially structured, especially the transmission of pathogens in wildlife.

Oddly, the environmental heterogeneity in a spatially explicit dimension has been poorly analyzed for vector-borne diseases. However, in the current context of globalization and ever increasing ecosystem anthropogenization (Aaron & Patz, 2001), understanding the spatio-temporal disease dynamics of vector-borne pathologies in these new man-made ecosystems is of crucial importance due to the risks associated with vector-borne transmission (Daszak *et al.*, 2000). Several examples of increased disease risk due to forest fragmentation have already been reported (Allan *et al.*, 2003) (McCallum & Dobson, 2002). There is an urgent need today to analyze the link that may exist between spatial heterogeneity and transmission for vector-borne diseases in order to understand the main mechanisms at work.

Within this context, we decided to focus on the spatio-temporal dynamics of vector-borne diseases and more specifically on how landscape configuration, its spatial organization, and species community char-

acteristics can influence disease transmission. Realistic communities of vector and reservoir species had to be included to truly assess how community alterations could modify the spatio-temporal dynamics of a disease. Realistic landscapes were also needed to understand how habitat modifications could be involved in disease emergence. To cope with these different features, we used in the present work a number of laws, which are widely applied in community ecology and landscape ecology, and we linked them to several actual epidemiological situations using an individual-based model (IBM). In order to handle the inherent complexity of this type of study, we decided not to track accurately the spatio-temporal dynamics of a given disease, but to analyze only its predictability, i.e. the capacity to be predicted, as a general characteristic of this complex system.

## 2 Materials and Methods

Our study integrated two species communities: the vector and the reservoir community. In order to understand the spatio-temporal dynamics of multi-host vector-borne diseases, we had to characterize three important components of pathogen transmission by vectors: (1) Ecological species communities (2) Spatial configuration of the landscape, and (3) epidemiological transmission of the disease.

### 2.1 Ecological communities

According to Rudolf and Antonovics (Rudolf & Antonovics, 2005), the local species richness of a community can be increased in an additive way, where each new individual from any introduced species does not change the abundance of the resident species, or in a substitutive way, by which each new individual from any introduced species replaces one individual from the resident species. However, the addition of 'additive' or 'substitutive' species represents extreme solutions of a continuum. Since we needed realistic communities in order to assess the role of biodiversity changes on disease dynamics, we decided to use an alternative type of addition, the "competitive way", which we have already analyzed in a previous work (Roche & Guégan, forthcoming). This third way presents the advantage to propose different solutions of species addition that are in-between the two extremes. As it is complicated to address all possible species interactions in natural communities, we used the relationships, which are now considered standard in ecology, that link species abundance with local species richness. Moreover, we needed to identify the two animal communities, (i) the reservoir species community, and (ii) the vector species community. For the reservoir community, we used the Preston's law (Preston, 1948). This law, which has been widely applied for different communities across many taxonomic groups (Preston, 1962), and lies on strong theoretical basis (May, 1975), assumes a log-normal distribution between species richness and 'octaves' of abundance, where one octave represents one abundance's range. There are some good evidences that this relationship can be applied on vertebrate species community, in which the total immigration rate can be accepted to be low (Bell, 2001). However, if the immigration rate is high, as it is the case for invertebrate species communities of mosquitoes or ticks, the Fisher's law is best suited to define that community (Bell, 2001). This relationship assumes a geometrical distribution between species richness and octaves of abundance (Fisher *et al.*, 1943).

We then quantified the intrinsic ecological parameters of each species present within a given community. In this study, we assumed that birth and death rates were equal. Demographic rates were calculated by using allometric relationships (Leo & Dobson, 1996) (West *et al.*, 1999):

$$r_i = 0.6M_i^{0.27} \quad (1)$$

where  $r_i$  is the birth (and here also the death) rate, and  $M_i$  the average body mass for species  $i$ . We calculated the average body mass of each species using (Cohen *et al.*, 2003) (Jonsson *et al.*, 2005) the following equation which associates the body mass rank (from the lightest to the heaviest species) to the mean mass for each species, according to previous works by Cohen and collaborators (Cohen *et al.*, 2003) (Jonsson *et al.*, 2005):

$$\log(M_i) = a - b \log(j) \quad (2)$$

where  $M_i$  is the average body mass species,  $a$  and  $b$  two constants, and  $j$  the body mass rank. In this study, we assumed that each octave resulting from the Preston's law represented a body mass rank that led to the correct representation according to which the heaviest species, which are less abundant, have a lower demographic turn-over. Finally, we assumed that each vector species had the same lifespan of 30 days (A. & M, 2001), as most vector species have roughly similar life spans of about a few weeks in length (A. & M, 2001).

## 2.2 Spatial distribution of host species

To address the realistic spatial distribution of these vector and reservoir communities, we generated a fractal landscape where the fractal dimension controlled the landscape 'roughness'. In landscape ecology, fractal landscapes are assumed to correspond to a 'neutral model' (Turner, 2005), which involves a rather low number of parameters. We used the classical Middle Displacement Point algorithm (Saupe, 1988) (MDP) to create the fractal landscape. As this algorithm generates continuous values, we aggregated these values within ten distinct classes to produce "clusters" of similar categories. These clusters formed the 'habitat' in which both reservoir and vector species were then placed. In this landscape classification, a fractal landscape is not 'scale-invariant', nevertheless this classification has been accepted in many epidemiological studies involving Geographical Information Systems (GIS) (Ostfeld *et al.*, 2005).

To situate vector and reservoir species in space, we first estimated the species richness values for each habitat. Classically, species richness in a community is linked to the habitat surface area (Martn & Goldenfeld, 2006). Within each habitat, we computed the number of vector and reservoir species using the ratio between habitat surface area and whole landscape surface area. For instance, if the surface area was  $A_h$ , the whole landscape surface area  $A_t$ , and the total species richness  $S_t$ , the species richness for that habitat was:

$$S_h = S_t \frac{A_h}{A_t} \quad (3)$$

where  $S_h$  may represent the vector or reservoir species richness within a given habitat. We then randomly choosed which species will be putted in different habitats. Even though this was a random choice, we took into account the abundance of each species since the most abundant species are likely to have a larger spatial distribution than the less abundant ones (Rosenzweig, 1995).

## 2.3 Epidemiological framework

Finally we placed the parasite component in our ecological communities. As classically assumed for vector-borne diseases, a disease agent is transmitted from one reservoir individual to another reservoir individual through the bite of one vector individual. We adapted the classical Susceptible-Exposed [infected], Infectious, and Recovered [immunized] framework, which is often used in mathematical modelling of infectious disease (Anderson & May, 1991) (Grenfell & Dobson, 1995), to an IBM.

In this framework, each subject was classified according to its epidemiological status. Each individual

born in the 'Susceptible' state was immunologically nave. After a successful infectious contact between one vector individual and one reservoir individual, each reservoir or vector host moved to the 'Exposed' state (i.e., infected but not yet infectious). Hence, an 'Exposed' individual could not infect other individuals. After a latency period (here assumed to be of 7 days for both vector and reservoir species (Anderson & May, 1991)), the individual reservoir became 'Infectious' and could infect other individuals through the bite of an infected vector. After an infectiousness period, assumed here to be of 7 days as well (Anderson & May, 1991), reservoir individuals became 'Recovered', and acquired resistance against the disease agent until their death. Importantly, vectors remained infectious until their death (Epstein *et al.*, 1998).

Within an artificial landscape, each reservoir or vector individual may move at random only within its appropriate habitat during its entire life ('moving capacity'). To allow some contacts between reservoir and vector species individuals, which are tied to different habitats, we added a 'tolerance value' parameter, which was formulated in pixels, and corresponded to a range of disease transmission across distinct habitats. We will show below that this tolerance value had some critical effect on the spatio-temporal disease dynamics. The addition of the 'moving capacity' and 'tolerance value' parameters allowed us to estimate the 'net moving capacity' of both reservoir and vector species. For simplicity, we assumed that all vectors and reservoir species had the same moving capacity. Moreover, vector species individuals could bite reservoir individuals only at a specific rate. When the 'Biting' event was selected, vector individuals looked for an available reservoir in the surroundings within their range of net moving capacity. Therefore, a vector individual would choose randomly among the available reservoirs (if any), and then approach for a potential disease transmission. Each infectious contact will not necessarily lead to an infection because some vector or reservoir species are not competent to become 'Infectious'.

Indeed, in nature, a large proportion of vector or reservoir species have a low probability to become infectious (Goddard *et al.*, 2002) (LoGiudice *et al.*, 2003). Hence, in our framework, each species had a 'competence' value which represented its susceptibility to that disease. The competence value was calculated as the probability of successful infection after an infectious contact. We assumed that the competence values for vector species and for reservoir species followed a truncated-gamma law, with parameter  $\alpha = 0.25$  and parameter  $\beta = 2$ . The gamma law was chosen for its elasticity, and these parameters were selected to ensure disease transmission despite the high variability in host competences. These tools were used to analyze the spatio-temporal dynamics of vector-borne diseases. Not all information generated by our model was necessarily needed for the purpose of this work. For instance, data on the spatio-temporal disease dynamics in reservoir species were not informative for human health issues, notably because the risk of vector-borne disease transmission for humans strongly depends on vector bites. The characteristics of non infectious vector species individuals were considered, since different vector species could exhibit different susceptibilities. On the contrary, when a given vector individual is infectious, the vector species to which this individual belongs, is no more informative since all vector species harbour similar ecological patterns (i.e., lifespan, biting rate, or moving capacity). Hence, for this paper we analyzed only the spatio-temporal dynamics of infectious vector individuals and not that of the different vector species. In mathematical terms, we summed the spatio-temporal dynamics of each infectious vector, without considering its species, in order to obtain the total spatio-temporal disease dynamics.

### 3 Quantifying the predictability of spatio-temporal dynamics of infectious vector individuals

Ecological time-series (Bolker & Grenfell, 1993) and spatio-temporal population dynamics (Bascompte & Sol, 1995) frequently exhibit chaotic dynamics that are characterized by high dependence on the initial conditions as it has often been observed in disease population dynamics' studies (Earn *et al.*, 1998) (Grenfell *et al.*, 1994). From an operational perspective, a chaotic dynamics is harder to control because any intervention, e.g. vaccination or harvesting, could lead to a large variety of unpredictable, and not necessarily wanted, epidemiological outcomes. These dynamics are also more complicated to monitor due to their higher heterogeneity in space and/or time (Solé & Bascompte, 2006). More specifically, a chaotic dynamics asks for the analysis of a larger sample. Hence, to control and follow a vector-borne disease in space, we needed to analyze the predictability of the spatio-temporal dynamics of infectious vectors.

The “unpredictability“, or the chaos, of a given dynamics can be quantified through its Lyapunov exponent. Basically, the Lyapunov exponent quantifies whether an infinitesimal error can be removed after a long time or not. When the Lyapunov exponent is negative, the error will be reduced with time, and will not produce any impact on dynamics with time. Conversely, when it is positive, this error will be propagated along time and, more or less rapidly, the dynamics, with and without error, will be altered. The main advantage with Lyapunov exponent is that it may permit to quantify the level of unpredictability in the system. A system with a high Lyapunov exponent is highly unpredictable because an infinitesimal error will rapidly and strongly change the dynamics of the system. An extension of the Lyapunov exponent, which incorporates also a spatial dimension, has been proposed by Sol and Bascompte (Solé & Bascompte, 1995). This measure computes the divergence between two time steps of two spatial points with similar values. Hence, if a low difference between two spatial points is recorded at time  $t$  and then a high difference is recorded between these two spatial points at time  $t + 1$ , this means that the system under study is highly sensitive to the initial conditions, and can exhibit unpredictable spatio-temporal dynamics. The spatial Lyapunov exponent can be computed as follows:

$$\lambda_s(d) = \frac{1}{N_p} \sum_{t=1}^{m-d} \sum_{\langle K,H \rangle} \log \left[ \frac{\|X_{t+1}(K) - X_{t+1}(H)\|}{\|X_t(K) - X_t(H)\|} \right] \quad (4)$$

where  $K$  and  $H$  are the two spatial points with a low difference value at time  $t$ . When the spatial Lyapunov exponent is lower than zero, the system shows a low sensitivity to the initial conditions, whereas a positive spatial Lyapunov exponent suggests chaotic and unpredictable dynamics. We used this measure of unpredictability to understand the impact of the landscape spatial configuration and host community composition on vector-borne diseases' spatio-temporal dynamics.

#### 3.1 Impact of spatial parameters

We first focused on the role of two spatial parameters (i.e., landscape configuration and tolerance of vector species), on disease unpredictability. To simplify, we set a moving capacity for each vector and reservoir individual to allow them to move anywhere in space according to their respective net moving capacity. Put in other words, we set the moving capacity for each species to the maximal diagonal of each habitat plus their tolerance values. We also established an equivalent tolerance value for each vector and each reservoir species. Since the reservoir moving capacity does not seem to play a large role (Roche *et al.*, forthcoming), we focused only on tolerance value of vector species and landscape fractal dimension

to analyze their effects on disease transmission.

First we estimated their impact on the spatial Lyapunov exponent (Figure 1) and observed that the spatial Lyapunov exponent increased with higher landscape fractal dimensions. This is interesting because, in our system, which is characterized by a landscape classification, a higher landscape fractal dimension implies the occurrence of larger habitats which will contain more host individuals. This means also the presence of more habitats with higher disease transmission, and, as a consequence, a higher disease transmission within the range of interactions between habitats. The range of these interactions is driven by the tolerance value of the vector species. In the case of a low tolerance value of the vector species, part of their habitat will overlap with areas of surrounding habitats that may occasionally be reached by these vectors. Disease transmission within core areas will be also dependent on disease dynamics that may occur in overlapping areas in the surroundings. Put in other words, the core areas will be placed under the indirect influence of neighbouring habitats as well. Thus, disease transmission within these areas will be highly unpredictable because it depends only on the random movements of the vector species.

Conversely, if the tolerance value of the vector species increases, the area under indirect influence of other neighbouring habitats will be reduced. Hence, the fraction of this area, where disease transmission will be highly unpredictable will decrease, leading to a more predictable spatio-temporal disease dynamics. We could also observe that the increase of the tolerance value of vector species led to a decrease of patterns observed for the landscape fractal dimension, which relates to a decrease of predictability when the fractal dimension increases.

These findings suggest an emergence of a spatial self-organization which implies that an emerging complexity of disease dynamics could arise in a spatial system. The connectivity between habitats, from a disease point of view, will strongly impact on the predictability of the spatio-temporal dynamics of vector-borne diseases.

## 4 Evidence of a spatio-temporal structure

We wanted then to understand how the spatio-temporal structure of disease dynamics of different habitats could arise. To this aim, we quantified how each habitat could be “connected“ to the others, from the point of view of disease transmission.

In disease ecology, a large number of studies have focused on the spatio-temporal dynamics of infectious diseases (Broutin *et al.*, 2004) (Grenfell *et al.*, 2001). These studies have mainly analyzed how different patches, represented here by the different habitats, are connected to each other. Although these studies have focused on more simple patterns of spatial organization, which represent the source-sink patterns of the metapopulation theory, several of their methods could be applied for our analysis. Hence, to compute if habitats are inter-connected, we focused on the similarity among time-series of infectious vector individuals in different habitats. If in these habitats the disease agent diffused from one place to another, we could expect that the vectors’ disease time-series would be linked and hence be similar. To quantify this similarity, we computed a classical Pearson’s correlation coefficients, and kept only the significant correlations. By applying this method to all habitats, we obtained a network that reflected the “connectivity“ of habitats, and informed us on the spatial organization of disease transmission.

The data on the network of disease transmission allowed us to understand how the spatial parameters (i.e., landscape fractal dimension and tolerance value of vector species) influenced this network. It is intuitive that a self-organization, as defined by a high level of interactions among the different elements, should exhibit a higher connectivity. Hence, we could expect that higher landscape fractal dimensions and higher tolerance values of vector species would lead to higher connectivity within the “disease network“.

Many metrics exist to characterize a network’s properties (Albert & Barabasi, 2002). A widely-used indicator for network topology is the clustering coefficient. The clustering coefficient of one node is defined as follows :

$$C_i = \frac{2|e_{jk}|}{k_i(k_i - 1)} \quad (5)$$

where  $e_{jk}$  indicates the number of links between neighbouring nodes at each node  $i$ , and  $k_i$  the number of possible links between these nodes. Hence, the clustering coefficient is the ratio between existing links with neighbouring nodes and the total number of possible links between these neighbouring nodes. The clustering coefficient of the whole network is defined as the mean of the whole clustering coefficient within that network:

$$\bar{C} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C_i \quad (6)$$

We observed that the clustering coefficient increased with any increase of the tolerance value and of the landscape fractal dimension suggesting the presence of a more “connected“ network (Figure 2). On the basis of the previous results (see Figure 1 and Section 4), we can say that an increase of the clustering coefficient may influence disease predictability in two ways, as we already explained.

To sum up, we have seen that increase of the clustering coefficient of a disease network leads, in the case of the landscape fractal dimension, to a less predictable disease dynamic due to the presence of larger habitats which harbour higher disease activity, leading to a ravelled network where each habitat will indirectly influence the surrounding habitats. On the other side, a raise of the tolerance value leads to a larger area of influence, and yields a more connected system, as intuitively expected.

## 5 The role of biodiversity in chaotic dynamics

Many studies have shown that higher reservoir species richness can lead to lower disease activity in vectors. One valuable question is how the addition of new vector and reservoir species to a spatial dimension influence the predictability of spatio-temporal disease dynamics. Thus, we increased vector and reservoir species richness in our models, and computed the spatial Lyapunov exponent.

Clearly, the increase of both vector and reservoir species richness led to lower disease predictability (Figure 3) and such a pattern was observed for different landscape fractal dimensions and tolerance values. This result was expected on the basis of simple empirical observations. Indeed, infectious diseases with a large spectrum of host species present often unpredictable outbreaks, like in the case of the West Nile fever, for instance. But what are the mechanisms involved?

Theoretical ecology accepts that the presence of a higher number of species within a local community can exert a protective effect against invasive species (May, 1974) (Hudson *et al.*, 2006), whatever the type of parasite (micro-organism or a macro-organism). A similar mechanism could be invoked in our case. Since an increase of both reservoir and vector species leads in any case to a more “robust“ disease dynamics within each habitat, the transmission of a disease within each habitat will be less dependent on other surrounding habitats, therefore decreasing disease predictability.

Vector and reservoir species generally play different roles on disease transmission. An increase of local vector species richness leads to an increase of vector individual abundance in comparison to reservoirs, and, therefore, to higher disease transmission (Roche & Guégan, forthcoming) (Anderson & May, 1991). Hence, the tolerance value of vector species needs to be higher to allow vector individuals from habitats outside the system to significantly influence disease dynamics within each habitat.

On the other side, the increase of reservoir species richness leads to a lower disease transmission within each habitat and conversely to a more robust disease dynamic. Infectious vectors, which are issued or not from their original habitat, will bite poorly competent reservoir species as well. Hence, infectious vector individuals from the neighbouring habitats will not necessarily increase disease transmission because their bites could be directed towards poorly competent reservoir species.

In conclusion, the increase of host species richness leads to an increase of disease unpredictability. If the natural invasion or unexpected introduction of one vector species is never recommended because it irremediably leads to a higher level of disease transmission, the local increase of reservoir species richness as a control policy merits to be discussed. Some conceptual control measures, which have never been tested in the field, suggests that increasing the reservoir species richness might be used as a mean to control disease propagation (Saul, 2003). Our present study stresses the risk of this kind of policy decision as the unnatural increase of local biodiversity, known as zooprophylaxis, will lead to higher disease unpredictability and, therefore, even though disease transmission might be reduced, the disease could exhibit sporadic and unpredictable outbreaks. These findings urge us to thoroughly analyze the real benefits of this kind of disease control policy.

## 6 Discussion

In summary, we have demonstrated that three spatial parameters, 1) landscape fractal dimension, 2) tolerance of vector species to their habitats, and 3) spatial distribution of vector and reservoir species, can have profound effects on spatio-temporal disease dynamics. Indeed, although we did not observe clear patterns concerning disease transmission intensity or extinction time, disease predictability was dramatically affected by these spatial parameters.

First of all, we have seen that a high landscape fractal dimension is linked to a less predictable system of disease dynamics. This pattern is due to the higher habitat surface area that is linked to the landscape fractal dimension and leads to an increase of disease activity, resulting in a stronger influence of disease dynamics on surrounding habitats. This observation reserves all our attention as an increase of the landscape fractal dimension is generally observed in the case of landscape homogenization (Turner, 2005), due to, for example, intensive agriculture or large-scale deforestation. As a consequence, urban, or semi-urban, areas will exhibit less predictable spatio-temporal disease dynamics than their original, “natural“ landscapes. As during the last 30 years we have witnessed a gradual increase of landscape homogenization (Aaron & Patz, 2001), we can hypothesize that the emergence of infectious vector-borne diseases and their spatial propagation might be highly associated to these new homogenous man-made landscapes. This hypothesis has been strengthened by the finding that many emerging diseases are associated with high latitudes, thus suggesting that the most developed and urbanized countries may exhibit a higher number of emerging diseases than the regions located at lower latitudes (Jones 2008). As a consequence, landscape homogenization, among other parameters, could play a major role in the emergence of these infectious disease.

Then, we have observed that higher tolerance values of vector species lead to a more predictable disease dynamic behaviour. Indeed, increased tolerance values leads to a more connected landscape configuration, which tends to form a unique system with only one kind of habitat. Moreover, this increase buffers the effect of the landscape fractal dimension (i.e., higher fractal dimensions bring about a less predictable system). This is a non-intuitive result because it means that controlling the vector and/or reservoir moving capacity is not necessarily needed to obtain a more predictable system. The involvement of both



mechanisms could seem paradoxical, but it is not as they act in different ways. The increase of landscape fractal dimension leads to an increase of disease transmission within habitats, and hence it influences other habitats indirectly through a “buffer“ area where disease transmission will be highly unpredictable. The increase of tolerance values leads to an increase of disease transmission between habitats.

Finally, the increase of vector and reservoir species richness also leads to less predictable disease behaviour. On the basis of the first studies on the role of diversity as a protection against parasite invasion (May, 1974), we could expect that increasing species richness would bring about a lower capacity of parasite invasion within different habitats. As each habitat shows a more robust disease transmission, when species richness increases, the tolerance value of vector species, which is needed to buffer this effect, should be higher in the case of a local community with high species richness. Therefore a lower predictability can be expected.

Our work is a first step towards a more global characterization of the spatio-temporal disease dynamics in vector-borne disease transmission. Indeed, as the spatio-temporal disease dynamics of several vector and reservoir species in a realistic landscape are very hard to analyze due to the complexity of the different factors and parameters involved, we have identified some spatial characteristics by computing only a synthetic parameter, the disease predictability.

We chose to create simple spatial communities in space. Other more complex solutions could have been applied, but we preferred to use well defined relationships derived from the empirical context. More detailed models of species community composition exist, such as the neutral or the niche model, but once again more parameters should be integrated for modelling. The Preston and Fisher’s laws have been widely described and used in ecology, despite their ineluctable empirical status, and we think that, in the present work, they may represent the best compromise between model complexity and performance. Fractal landscape is a neutral model in landscape ecology and it does not need many parameters. Our choice to use an individual-based model (IBM) resulted in a step-by-step approach. Certainly, a metapopulation model could also have reproduced similar dynamics, but numerical simulations would have been mandatory to compute the spatial Lyapunov exponent. Moreover, the IBM allows us to obtain a better description of how host individuals move in a highly rough landscape generated by a fractal landscape algorithm.

Our study shows that a complex spatial distribution can influence the predictability of spatio-temporal disease patterns. As a consequence of this observation, a question merits to be asked. Is it better to have a predictable system or a system with a lower disease transmission? The answer is not intuitive, as we have to choose between a system with regular and predictable disease outbreaks, but with a higher disease transmission, and another system which is not predictable, but has a lower disease transmission. This important issue needs to be addressed in the near future in order to propose new alternative solutions to control diseases in wildlife.

This problem could be analyzed within the framework of the science of complexity, as used in the present study. For instance, we could try to identify complex spatio-temporal structures. It is noteworthy that, with the exception of wildlife diseases in geographical expansion, like rabies in the USA for instance (Real *et al.*, 2005), no specific spatio-temporal structures have been identified in wildlife pathologies. This could be due to the fact that they do not exist, or because it is very difficult to detect their existence, or due to an inadequacy of the available tools to characterize them. Some understanding could be obtained within the framework of a hyper-structure (Baas, 1994) that is a hierarchical structure where each hierarchical level contains emergent events which are due to other emergent events occurring at lower hierarchical levels. For instance, in a simulated system with three habitats, a parasite in habitat 1 could lead to disease propagation and emergence in habitat 2, and the combination of these two emergent events could then lead to disease emergence in habitat 3. If the parasite had been put directly in habitat 2 or 3, maybe

the disease would have never emerged. If we could identify a hyper-structure in the spatio-temporal dynamics of wildlife diseases, we could then act on lower hierarchical levels (habitat 1, for instance) to scramble disease emergence at higher hierarchical levels (habitats 2 and 3). That would lead to a disease control policy at the lowest possible level of intervention on disease transmission. Our study and this perspective underline the possible direction that should take disease ecology to converge towards the science of complexity.

## 7 Acknowledgments

We sincerely acknowledge different colleagues which reviewed a first draft of this manuscript and helped us to improve it. In particular, we thank Roman Biek, Duke Scott-Sylvester, Lance Waller and Marc Choisy for their helpful comments. BR and JFG are sponsored by the Institut de Recherche pour le Développement, the Centre National de la Recherche Scientifique and the French School of Public Health, and are both supported by the EDEN project (EU grant GOCE2003010284 EDEN). This publication is catalogued by the EDEN Steering Committee as EDENXXX (<http://www.edenfp6project.net/>). The contents of this publication are the sole responsibility of the authors and do not necessarily reflect the views of the European Commission. LAR thanks the NIH, and FB the Centre International de la Recherche en Agronomie pour le Développement.

## References

- Aaron, J.L. & Patz, J.A. (eds.) (2001). *Ecosystem change and public health: a global perspective*. John Hopkins University Press.
- Albert, R. & Barabasi, A.L. (2002). Statistical mechanics of complex networks. *Reviews of Modern Physics*, 74, 47–97. 208.
- Allan, B.F., Keesing, F. & Ostfeld, R.S. (2003). Effect of forest fragmentation on lyme disease risk. *Conservation biology*, 17, 267–272. 149.
- Anderson, R. & May, R. (1991). *Infectious diseases of humans: Dynamics and control*. Oxford Science Publications.
- Baas, N. (1994). *Artificial Life III*, Santa Fe, chap. Emergence, hierarchies and hyperstructures, pp. 515–537. 347.
- Bascompte, J. & Sol, R. (1995). Rethinking complexity: modelling spatiotemporal dynamics in ecology. *TREE*, 10, 361–366. 350.
- Bell, G. (2001). Neutral macroecology. *Science*, 293, 2413–2418. 374.
- Bolker, B.M. & Grenfell, B.T. (1993). Chaos and biological complexity in measles dynamics. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 251, 75–81.
- Broutin, H., Elguero, E., Simondon, F. & Guégan, J.F. (2004). Spatial dynamics of pertussis in a small region of Senegal. *Proc Biol Sci*, 271, 2091–2098.

- Childs, J.E., Curns, A.T., Dey, M.E., Real, L.A., Feinstein, L., Bjrnstad, O.N. & Krebs, J.W. (2000). Predicting the local dynamics of epizootic rabies among raccoons in the united states. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 13666–13671.
- Cohen, J.E., Jonsson, T. & Carpenter, S.R. (2003). Ecological community description using the food web, species abundance, and body size. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 1781–1786. 285.
- Collinge, S.H. & Ray, C. (eds.) (2006). *Disease ecology: Community structure and pathogen dynamics*. Oxford University Press.
- Daszak, P., Cunningham, A.A. & Hyatt, A.D. (2000). Emerging infectious diseases of wildlife—threats to biodiversity and human health. *Science*, 287, 443–449.
- Dobson, A. (2004). Population dynamics of pathogens with multiple host species. *Am Nat*, 164 Suppl 5, S64–S78. 82.
- Dobson, A. & Foufopoulos, J. (2001). Emerging infectious pathogens of wildlife. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356, 1001–1012. 296.
- Earn, D., Rohani, P. & Grenfell, B. (1998). Persistence, chaos and synchrony in ecology and epidemiology. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 265, 7–10. 78.
- Epstein, P.R., Diaz, H.F., Elias, S., Grabherr, G., Graham, N.E., Martens, W.J., Mosley-Thompson, E. & Susskind, J. (1998). Biological and physical signs of climate change: Focus on mosquito-borne diseases. *Bulletin of the American Meteorology survey*, pp. 409–417.
- Ezenwa, V.O., Godsey, M.S., King, R.J. & Gupstill, S.C. (2006). Avian diversity and West Nile virus: testing associations between biodiversity and infectious disease risk. *Proc Biol Sci*, 273, 109–117. 205.
- Fisher, R.A., Corbet, A.S. & Williams, C.B. (1943). The relation between the number of species and the number of individuals in a random sample of an animal population. *The Journal of Animal Ecology*, 12, 42–58. 257.
- Goddard, L.B., Roth, A.E., Reisen, W.K. & Scott, T.W. (2002). Vector competence of California mosquitoes for West Nile virus. *Emerg Infect Dis*, 8, 1385–1391.
- Grenfell, B., Bjornstad, O. & Kappey, J. (2001). Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature*, 414, 716–23. 19.
- Grenfell, B.T. & Dobson, A.P. (eds.) (1995). *Ecology of infectious diseases in natural populations*. Cambridge University Press.
- Grenfell, B.T., Kleczkowski, A., Ellner, S.P. & Bolker, B.M. (1994). Measles as a case study in nonlinear forecasting and chaos. *Philosophical Transactions: Physical Sciences and Engineering*, 348, 515–530.
- Hudson, P.J., Dobson, A.P. & Lafferty, K.D. (2006). Is a healthy ecosystem one that is rich in parasites? *Trends Ecol Evol*, 21, 381–385. 372.
- Jonsson, T., Cohen, J.E. & Carpenter, S.R. (2005). Food webs, body size and species abundance in ecological community description. *Advances in ecological research*, 36, XXX–XXX. 382.

- Leo, G.A.D. & Dobson, A.P. (1996). Allometry and simple epidemic models for microparasites. *Nature*, 379, 720–722. 165.
- LoGiudice, K., Ostfeld, R.S., Schmidt, K.A. & Keesing, F. (2003). The ecology of infectious disease: effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 567–71. 206.
- Lucey, B.T., Russell, C.A., Smith, D., Wilson, M.L., Long, A., Waller, L.A., Childs, J.E. & Real, L.A. (2002). Spatiotemporal analysis of epizootic raccoon rabies propagation in connecticut, 1991-1995. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2, 77–86.
- Martn, H.G. & Goldenfeld, N. (2006). On the origin and robustness of power-law species-area relationships in ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*.
- May, R.M. (1974). *Stability and complexity in model ecosystems*. Princeton Landmarks in biology.
- May, R.M. (1975). *Patterns of species abundance and diversity*, Harvard University Press, chap. 4, pp. 81–120. 301.
- McCallum, H. & Dobson, A. (2002). Disease, habitat fragmentation and conservation. *Proc Biol Sci*, 269, 2041–2049.
- Ostfeld, R.S., Glass, G.E. & Keesing, F. (2005). Spatial epidemiology: and emerging (or re-emerging) discipline. *TRENDS in Ecology and Evolution*, 20, 328–336.
- Ostfeld, R.S. & Keesing, F. (2000a). Biodiversity and disease risk : The case of lyme disease. *Conservation Biology*, 14, 722–728. 132.
- Ostfeld, R.S. & Keesing, F. (2000b). The function of biodiversity in the ecology of vector-borne zoonotic diseases. *Canadian Journal of Zoology*, 78, 2061–2078. 131.
- Preston, F.W. (1948). The commonness, and rarity, of species. *Ecology*, 29, 254–283. 258.
- Preston, F.W. (1962). The canonical distribution of commonness and rarity: Part i. *Ecology*, 43, 185–215.
- Real, L.A., Henderson, J.C., Biek, R., Snaman, J., Jack, T.L., Childs, J.E., Stahl, E., Waller, L., Tinline, R. & Nadin-Davis, S. (2005). Unifying the spatial population dynamics and molecular evolution of epidemic rabies virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 12107–12111. 244.
- Roche, B. & Guégan, J. (forthcoming). Community ecology and epidemiology of infectious diseases in wildlife: A theoretical approach. *In prep*.
- Roche, B., Guégan, J. & Bousquet, F. (forthcoming). Multi agent systems and vector-borne disease epidemiology. tinain model: First step toward real integration. *In prep*.
- Rosenzweig, M.L. (1995). *Species diversity in space and time*. Cambridge University Press.
- Rudolf, V.H.W. & Antonovics, J. (2005). Species coexistence and pathogens with frequency-dependent transmission. *Am Nat*, 166, 112–118. 95.
- Russell, C.A., Smith, D.L., Childs, J.E. & Real, L.A. (2005). Predictive spatial dynamics and strategic planning for raccoon rabies emergence in Ohio. *PLoS Biol*, 3, e88. 123.

- Russell, C.A., Smith, D.L., Waller, L.A., Childs, J.E. & Real, L.A. (2004). A priori prediction of disease invasion dynamics in a novel environment. *Proc Biol Sci*, 271, 21–25. 353.
- Saul, A. (2003). Zooprophyllaxis or zoopotential: the outcome of introducing animals on vector transmission is highly dependent on the mosquito mortality while searching. *Malar J*, 2, 32. 150.
- Saupe, D. (1988). *Algorithms for random fractal*, Springer-Verlag, chap. 2, pp. 71–135. 313.
- Schmidt, K.A. & Ostfeld, R.S. (2001). Biodiversity and the dilution effect in disease ecology. *Ecology*, 3, 609–619. 151.
- Solé, R. & Bascompte, J. (2006). *Self-organization in complex ecosystems*. Princeton University Press.
- Solé, R.V. & Bascompte, J. (1995). Measuring chaos from spatial information. *J. theor. Biol.*, 175, 139–147.
- Spielman, A. & D’Antonio, M. (2001). *Mosquito: A Natural History of Our Most Persistent and Deadly Foe*. Hyperion.
- Taylor, L.H., Latham, S.M. & Woolhouse, M.E. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356, 983–989. 166.
- Thomas, F., Renaud, F. & Guégan, J. (eds.) (2005). *Parasitism and ecosystem*. Oxford University Press.
- Turner, M.G. (2005). Landscape ecology: What is the state of the science? *Ann.Rev. Ecol. Syst.*, 36, 319–344.
- Walsh, P.D., Biek, R. & Real, L.A. (2005). Wave-like spread of ebola zaire. *PLoS Biol*, 3, e371. 352.
- West, G.B., Brown, J.H. & Enquist, B.J. (1999). The fourth dimension of life: fractal geometry and allometric scaling of organisms. *Science*, 284, 1677–1679.

## 8 Figures

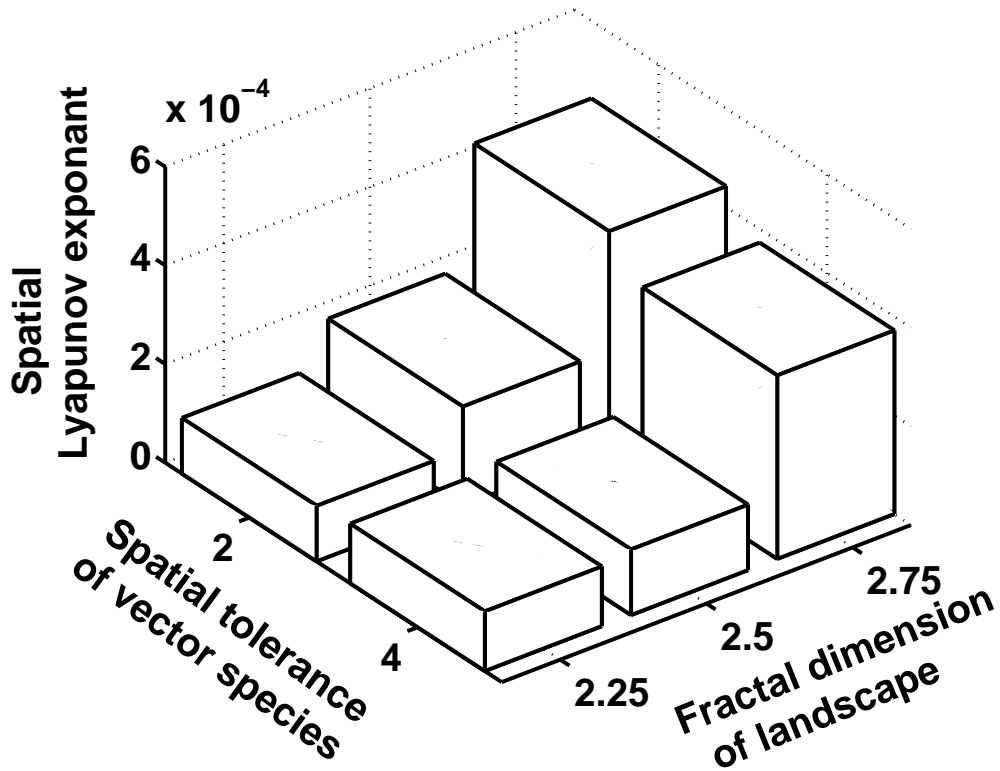


Figure 1: Spatio-temporal Lyapunov exponents. Any increase of the landscape fractal dimension leads to an increase of the spatio-temporal Lyapunov exponent  $\lambda_s(d)$ . Hence, a landscape with larger habitats (consecutive to landscape's anthropogenization, for instance) will lead to higher disease transmission within habitats, resulting in a less predictable system. Higher tolerance values for a given vector species towards a type of landscape leads to a decrease of the spatial Lyapunov exponent. When the tolerance value tends to infinity, each habitat is likely to be highly connected and finally they will act as a single habitat. Hence, tolerance value increases disease transmission between habitats whereas landscape fractal dimension increases disease transmission within habitats. Parameters used : 6 Reservoir species, 6 vector species,  $a = 1.7918, b = 0, y = 10, z = 0.2$

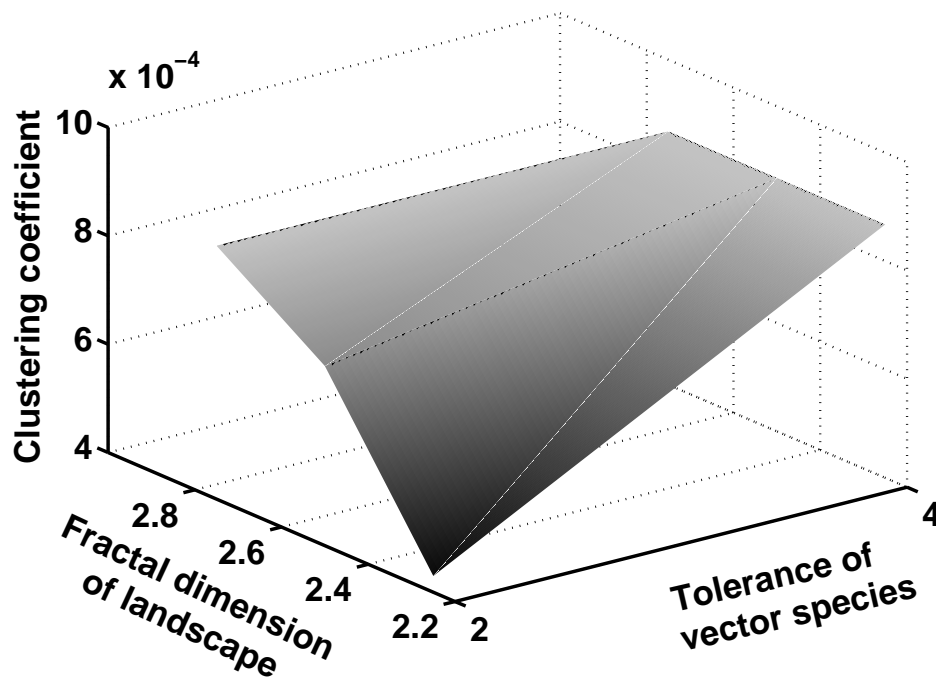


Figure 2: Relationships between spatial configuration of the landscape, tolerance of vector species and clustering coefficient. Higher landscape fractal dimensions and tolerance values of a vector species lead to higher clustering coefficients, which reflect a “self-organization“ of the spatio-temporal dynamics of that disease. With a higher clustering coefficient, the habitats are more connected to each other. Thus, we observe the emergence of complex networks of disease transmission among different habitats. Parameters used : 6 Reservoir species, 6 vector species,  $a = 1.7918, b = 0, y = 10, z = 0.2$

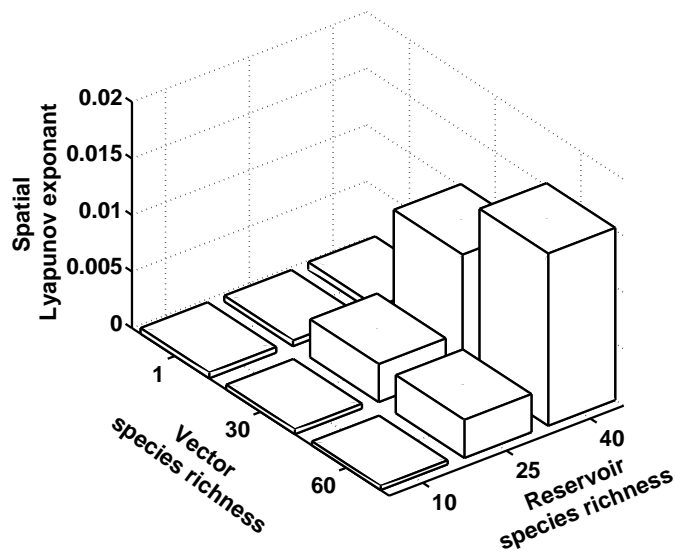


Figure 3: Changes of spatial Lyapunov exponent  $\lambda_s(d)$  as a consequence of increasing species richness. Increasing vector or reservoir species richness increases the spatial Lyapunov exponent values, and hence the sensitivity to the initial conditions. For this graph,  $H=2.5$  and  $Tol=2$ . Increasing vector species richness leads to a higher disease activity with less disease extinction risks within the habitats. Conversely, increasing reservoir species richness will decrease disease activity and, therefore, fewer habitats will show high disease activity. Hence, the disease dynamics within each habitat yields more robust dynamics overall, being then less influenced by disease dynamics from surrounding habitats. Parameters used :  $a = 1.7918, b = 0, y = 10, z = 0.2, H = 2.75$ , tolerance value=4 pixels





## Annexe F

LEFÈVRE T., ROCHE B., POULIN R., HURD H., RENAUD F & THOMAS F. (2008) Exploiting host compensatory responses : the 'must' of manipulation?. En révision à *Trends in Parasitology*



1           **Exploiting host compensatory responses: the ‘must’ of manipulation?**

2

3   Thierry Lefèvre<sup>1</sup>, Benjamin Roche<sup>1</sup>, Robert Poulin<sup>2</sup>, Hilary Hurd<sup>3</sup>, François Renaud<sup>1</sup> and Frédéric  
4   Thomas<sup>1</sup>.

5

6   <sup>1</sup> Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses, UMR CNRS/IRD 2724. 911 av Agropolis BP  
7   64501 34394 MONTPELLIER Cedex 5, France.

8   <sup>2</sup> Department of Zoology, University of Otago, PO box 56, Dunedin, New Zealand.

9   <sup>3</sup> Centre for applied entomology and parasitology, School of Life Sciences, Keele University, Keele,  
10   United Kingdom.

11

12   *Corresponding author:* LEFEVRE T. (tlefevre@mpl.ird.fr)

13 **Abstract**

14 **Parasite-induced alterations of host phenotype have been reported in many systems. These**  
15 **changes are traditionally categorized into three kinds of phenomena: (i) secondary outcomes**  
16 **of infection with no adaptive value (ii) host adaptations reducing the detrimental**  
17 **consequences of infection, (iii) parasitic adaptations facilitating transmission. However, this**  
18 **categorization is a simple view and host modifications should be considered as co-evolved**  
19 **traits, rather than a total takeover. Here, we present a novel scenario of manipulation which**  
20 **has significant potential to resolve issues specific to the evolution of behavioural alterations**  
21 **induced by parasites. Basically, we propose that certain parasites affect fitness-related traits**  
22 **in their hosts in order to trigger host compensatory responses because the latter can fit with**  
23 **the parasite's transmission route.**

## 24 **Host changes induced by parasites: total takeover or compromise?**

25 Parasite-induced alterations of host behaviour have been reported in a wide range of  
26 protozoan and metazoan parasites [1,2]. These changes involve diverse host behaviours and vary  
27 greatly in their magnitude, from slight shifts in the percentage of time spent performing a given  
28 activity to the production of complex and spectacular behaviours [1]. Host changes following  
29 infection are traditionally categorized into three kinds of mutually exclusive phenomena. A first  
30 hypothesis states that they are secondary outcomes of resource exploitation by the parasite, with no  
31 adaptive value for the parasite or the host. Second, they could be host adaptations aimed at reducing  
32 or compensating for the detrimental fitness consequences of infection. Finally, the manipulation  
33 hypothesis states that host behavioural changes following infection constitute parasitic adaptations  
34 facilitating transmission. There are many examples of host behavioural changes that indeed increase  
35 the chances of infective stages reaching their next host, or being released in a suitable habitat.

36 With few exceptions, parasitic manipulation dramatically reduces host fitness. Therefore, the  
37 ‘manipulation hypothesis’ *sensu stricto* is commonly seen as a zero sum game with clear winners  
38 (parasites) and losers (hosts) [3]. However, this need not necessarily be so. The ability of parasites  
39 to manipulate host behaviour results from a long-term interaction. Host behavioural modifications  
40 should be considered as co-evolved traits (i.e. a phenotype shared by the host and its parasite),  
41 rather than a total parasite takeover [3,4]. From an evolutionary viewpoint, behavioural changes in  
42 infected hosts, even when they result in clear fitness benefits for the parasite, are not necessarily an  
43 illustration of the extended phenotype of the parasite alone (i.e. parasite genes expressed in host  
44 phenotypes) [5]. They are also direct products of natural selection acting on the host genome.  
45 Presently, very few studies of manipulative changes have explored the degree to which parasite-  
46 manipulated behaviours could be a compromise between host and parasite strategies. The most  
47 extreme illustration of the interactive nature of the relationship between parasites and hosts in  
48 determining host behaviour is the mafia-like strategy of manipulation [6,7] in which parasites select

49 for collaborative behaviour in their hosts by imposing extra fitness costs in the absence of  
50 compliance. This hypothesis, initially proposed to explain why certain bird species accept cuckoo  
51 eggs in their nests [7,8], has been recently discussed in a broader parasitological context [9].  
52 Although conceptually appealing, the mafia-like hypothesis faces criticism regarding how the  
53 strategy originates and is maintained in natural populations [9]. Not surprisingly, other than two  
54 studies on avian brood parasites [7,8], no experimental evidence currently supports this hypothesis,  
55 even after specific tests in other systems [10]. Here, we present a novel scenario of interactive  
56 manipulation that lies between mafia-like and manipulation (*sensu stricto*) hypotheses. We believe  
57 that this scenario can resolve issues specific to the evolution of behavioural alterations induced by  
58 parasites. Basically, we propose that certain parasites affect fitness-related traits in their hosts in  
59 order to stimulate host compensatory responses because the latter, or at least some of them, can be  
60 favourable to parasitic transmission.

61

## 62 **Compensatory responses in the living world**

63 The genotype of an individual determines its developmental limits, but the resulting  
64 phenotype is also shaped by numerous environmental influences [11]. In response to adverse  
65 environmental conditions, many species have evolved phenotypically plastic life-history traits that  
66 are altered in a state-dependent manner to alleviate fitness costs incurred during life [12]. These  
67 compensatory responses can be short-term alterations in behaviour and/or life history traits that  
68 affect either exposure to environmental conditions or their fitness consequences. For instance,  
69 plants display pronounced developmental plasticity in the face of resource limitations that enables  
70 them to balance their resource acquisition to maximize fitness [13]. Another potentially important  
71 plastic response to poor environmental conditions is a shift towards greater reproductive efforts  
72 earlier in life, i.e. fecundity compensation. For instance, cladoceran crustaceans can produce larger  
73 clutches of smaller offspring earlier in the presence of predatory fish [14].

74           Like other environmental factors, parasites can affect the optimal strategies of their hosts  
75 and play important roles in the evolution of compensatory responses. Hosts that are unable to resist  
76 infection by other means (e.g. immunity) are favoured by selection if they partly compensate for the  
77 parasite-induced losses by adjusting their life history traits. This prediction is supported by several  
78 theoretical and empirical studies showing that infected hosts can adjust their reproductive effort or  
79 growth in a way that maximises fitness. For example, parasitized hosts compensate fitness costs due  
80 to infection via mechanisms such as an increased rate of egg laying [15,16], enhanced courtship  
81 behaviour [17,18], higher offspring number and/or size [e.g. 19,20] and/or greater parental effort  
82 [21,22,23]. In other cases, hosts compensate by diminishing their reproductive effort, presumably to  
83 enhance survival, which could in return increase the probability of outliving the parasite [24,25,26].  
84 Thus, compensation appears as an extremely widespread strategy among organisms exposed to  
85 adverse conditions, and clearly, parasitism can be a decisive environmental factor triggering host  
86 compensatory responses.

#### 87 **Should parasites exploit host compensatory responses?**

88           Compensatory responses displayed by free-living organisms often appear compatible with  
89 parasite objectives. Parasites can directly exploit compensatory responses that have been selected in  
90 other ecological contexts, by mimicking the proximal cues that induce them. Alternatively, because  
91 of their significant effects on host fitness, parasites may be the direct causal agents of compensatory  
92 responses displayed by the host. In these situations, natural selection should favour parasites that  
93 are able to initiate the host compensatory responses whose outcomes benefit parasite transmission  
94 as well as host fitness.

#### 95 **Gigantism**

96           Many parasites reduce host fecundity, either partially or via full castration, by channeling  
97 energy away from host reproduction toward their own growth [2]. A frequent consequence of  
98 fecundity reduction is host gigantism, especially in molluscs serving as first intermediate host of



99 trematodes [27]. Although the adaptiveness of this phenomemon is unclear, gigantism fits well with  
100 the idea that phenotypic changes following infection can be co-evolved traits. If infection is not  
101 permanent, parasitized hosts may benefit from investing energy in growth since size and fecundity  
102 are positively correlated and thus fecundity compensation can theoretically occur later, after the  
103 death of the parasite. However, the first beneficiary of this strategy is the parasite since larger host  
104 size allows the parasite to produce thousands of infective larvae.

105

### 106 **Sexual behaviour**

107 Life history theory predicts a shift towards greater reproduction early in life when the  
108 expectation of future reproduction decreases. Parasites with direct transmission would benefit from  
109 decreasing somehow the reproductive outlook of their host, because this should promote  
110 compensatory sexual activities that increase social interactions, and hence parasite transmission. For  
111 example, the sexually transmitted ectoparasite, *Chrysomelobia labidomera*, reduces the survival of  
112 its beetle host. In response, infected males compensate by developing a greater sexual drive before  
113 dying [28]. This behavioural modification clearly benefits the sexually transmitted parasite since  
114 enhanced sexual contact increases opportunities for transmission [28,29].

### 115 **Foraging activity**

#### 116 *Predation risk*

117 In a paper unrelated to parasitism, Gotthard [30] mentioned that caterpillars hatching late in  
118 the season accelerate their growth in order to pupate before winter, but the rate of predation was  
119 significantly higher on these fast-growing larvae. The mechanistic link between growth  
120 compensation and enhanced predation risk is a greater exposure to predators in late-hatching  
121 individuals when foraging. Increased predation risk could potentially benefit trophically-transmitted  
122 parasites since this type of parasite requires a predation event to complete their life cycle.  
123 Parasitized hosts often have increased energy requirements and forage more to compensate for the

124 negative effect of infection. However, the subsequent increased predation risk has been traditionally  
125 viewed as a by-product of infection that is coincidentally beneficial for the parasite. This seems the  
126 most parsimonious explanation. Parasites live at the expense of their hosts, and consequently they  
127 have reasons other than transmission to divert energy away from the host (growth, maturation of  
128 gonads...). We agree with this parsimonious reasoning but feel that in the present evolutionary  
129 context, parsimony can be viewed differently. Host exploitation by parasites can affect many fitness  
130 related traits in hosts such as survival, fecundity or sexual attractiveness. These phenomena should  
131 favour the evolution of compensatory responses in the host, such as increased foraging or  
132 reproductive activity. When host compensatory responses both mitigate the costs of infection for the  
133 host and meet the transmission objectives of the parasite, natural selection should favour all genes  
134 involved in this interaction. In the parasite, selection will favour genes whose expression is  
135 responsible for the induction of the pathological effects that are optimal in the way they induce a  
136 compensatory response that enhances transmission. However, at present there is a systematic  
137 tendency to consider as 'non adaptive' host changes that result from energy depletion [e.g. 31]. It is  
138 not an exaggeration to say that if things continue in this direction, it will soon be accepted as part of  
139 the definition of 'manipulation' itself that host changes resulting from energy depletion cannot be  
140 adaptive for parasite transmission. To conclude that a given change is not adaptive, it would be  
141 necessary to demonstrate that it cannot be adaptive. This would undoubtedly lead us to reconsider  
142 the status of several changes currently considered as by-products of infection.

143

#### 144 *Biting behaviour in haematophagous insects*

145 Haematophagous insects, when feeding on their hosts, can transmit numerous pathogens.  
146 Vector-borne parasites manipulate the feeding behaviour of their vectors in ways that render  
147 parasite transmission more probable [32,33]. An increased probing and feeding rate has often been  
148 reported in infected vectors such as tsetse flies, sandflies, fleas and mosquitoes [33]. Where the

149 underlying mechanism is known, increased biting usually results from mechanical blockage of  
150 mouthparts or associated apparatus [34, 35, 36], or, in the case of mosquitos, decreased production  
151 of apyrase by salivary glands [37]. These pathologies cause difficulties during blood uptake that  
152 necessitate further probing and therefore more parasite transmission. In addition, parasite-induced  
153 fecundity reduction has been reported in many insect vector - parasite associations [38]. We are not  
154 arguing that host compensatory responses can always explain the increased biting rate, but consider  
155 the following observation: when *Aedes aegypti* parasitized with *Plasmodium gallinaceum* were free  
156 to bite more, they recover their normal fecundity [39]. Following the hypothesis we propose, the  
157 increased biting rate, at least in this system, may represent a host compensatory response to  
158 parasite-induced fecundity reduction [see however 40]. Increased biting rate and fecundity  
159 reduction are often reported in infected insect vectors but the link between them remains largely  
160 unexplored. We strongly encourage further investigations on a broad variety of vector-parasite  
161 systems.

162

### 163 **Concluding remarks**

164 Most studies on parasitic manipulation consider that host phenotypic changes that benefit  
165 the parasites are compelling illustrations of the extended phenotype [5, but see 9], i.e. the  
166 expression of parasite genes in the host phenotype. In contrast, the perspective presented here  
167 suggests that host behavioural changes following infection, even when beneficial for parasite  
168 transmission, can in fact be true compromises between host and parasite strategies (i.e. a shared  
169 phenotype). To our knowledge, it is novel to consider that parasites achieve transmission by  
170 triggering host compensatory responses, when the latter fit (totally or in part) with the parasite's  
171 transmission route. Is this strategy common? Further studies are clearly needed to answer this, but  
172 we feel that it may be a widespread strategy. This way of manipulating the host seems for several  
173 reasons parsimonious compared with the hypothesis of manipulation *sensu stricto*, in which the

174 parasite must exert a certain manipulative effort with putative fitness costs (Figure 1). Indeed, if  
175 among the arsenal of host compensatory responses, some are beneficial for transmission, selection  
176 should favour parasites that exploit these responses, not only because this meets their objectives,  
177 but also because this requires no manipulative effort: the host does the work. The main task of the  
178 parasite is to induce a fitness-related cost to the host, something that parasites normally do. Another  
179 reason to believe that exploiting host compensatory responses is a likely scenario from an  
180 evolutionary perspective is that it also benefits the host: once infected, it is better for the host to  
181 behave in a way that alleviates the costs of infection, even when this also helps the parasite. Under  
182 these conditions, resistance is less likely to evolve than when there is no compensation from the  
183 host.

184         We might predict that manipulation *sensu stricto* should have mainly evolved in systems  
185 where there is nothing suitable for parasite transmission within the repertoire of host compensatory  
186 responses (Figure 1). As a possible example of this situation, we suggest the well-known example  
187 involving the small liver fluke (*Dicrocoelium dendriticum*). It is indeed difficult to imagine what  
188 kind of compensatory responses could make the ant climb to the tip of grass blades (Figure 1,  
189 extreme right).

190         Besides the relevance of considering host compensatory responses in the context of  
191 transmission strategies, we believe that it could also shed new light on many other aspects of host-  
192 parasite relationships. For reasons mentioned above, natural selection should favour parasites that  
193 impose specific costs to their host each time there is subsequently a compensatory response that is  
194 beneficial for them. In our opinion, these ideas may thus impinge on the ultimate basis of parasitic  
195 virulence and pathogenicity.

We are grateful to J.M.C. Ribeiro for commenting on an earlier draft of this paper. FT is supported by “ANR blanc” grant.

197           **References**

- 198 [1] Moore, J. (2002) *Parasites and the Behavior of Animals*. Oxford University Press, New York,  
199           USA
- 200 [2] Poulin, R. (2007) *Evolutionary Ecology of Parasites*, 2<sup>nd</sup> edition. Princeton University Press,  
201           Princeton, NJ
- 202 [3] Wellnitz, T. (2005) Parasite-host conflicts: winners and losers or negotiated settlements? *Behav.*  
203 *Process.* 68, 245–246
- 204 [4] Poulin, R. *et al.* (1994) Parasitic manipulation of host behavior: should hosts always lose? *Oikos*  
205           70, 479–484
- 206 [5] Dawkins, R. (1982) *The Extended Phenotype*. Oxford University Press, Oxford
- 207 [6] Zahavi, A., (1979) Parasitism and nest predation in parasitic cuckoos. *Am. Nat.* 113, 157–159
- 208 [7] Soler, M. *et al.* (1995). Magpie host manipulation by great spotted cuckoos: evidence for an  
209           avian mafia? *Evolution* 49, 770–775
- 210 [8] Hoover, J.P. and Robinson, S.K. (2007) Retaliatory mafia behavior by a parasitic cowbird favors  
211           host acceptance of parasitic eggs. *PNAS* 104, 4479-4483
- 212 [9] Ponton F. *et al.* (2006) Facultative virulence as a strategy to manipulate hosts. *Behav. Process.*  
213           72, 1-5
- 214 [10] Biron, D.G. *et al.* (2005) Water seeking behavior in insects harboring hairworms: should the  
215           host collaborate? *Behav. Ecol.* 16, 656-660
- 216 [11] Metcalfe, N.B. and Monaghan, P. (2001) Compensation for a bad start: grow now, pay later?  
217           *Trends Ecol. Evol.* 16, 254-260
- 218 [12] McNamara, J. M. and Houston, A. I. (1986) The common currency for behavioral decisions.  
219           *Am. Nat.* 127: 358-378
- 220 [13] Wise, M.J., Abrahamson, W.G. (2005) Beyond the compensatory continuum: environmental  
221           resource levels and plant tolerance of herbivory. *Oikos* 109, 417-428

- 222 [14] Sakwinska, O. (2002) Response to fish kairomone in *Daphnia galeata* life histories traits relies  
223 on shift to earlier instar at maturation. *Oecologia* 131, 409-417
- 224 [15] Minchella, D.J. and Loverde, P.T. (1981) A cost of increased early reproductive effort in the  
225 snail *Biomphalaria glabrata*. *Am. Nat.* 118, 876–881
- 226 [16] Adamo, S. A. (1999) Evidence for adaptive changes in egg laying in crickets exposed to  
227 bacteria and parasites. *Anim. Behav.* 57, 117–124
- 228 [17] Polak, M. and Starmer, W.T. (1998) Parasite-induced risk of mortality elevates reproductive  
229 effort in male *Drosophila*. *Proc. R. Soc. Lond. B* 265, 2197–2201
- 230 [18] McCurdy, D.G. *et al.* (2000) Male amphipods increase their mating effort before behavioural  
231 manipulation by trematodes. *Can J Zool* 78, 606–612
- 232 [19] Sorci, G. and Clobert, J. (1995) Effects of maternal parasite load on offspring life-history traits  
233 in the common lizard (*Lacerta vivipara*). *J. Evol. Biol.* 8, 711–723
- 234 [20] Kristan, D.M. (2004) Intestinal nematode infection affects host life history and offspring  
235 susceptibility to parasitism. *J. Anim. Ecol.* 73, 227–238
- 236 [21] Christe, P. *et al.* (1996) Begging, food provisioning, and nestling competition in great tit  
237 broods infected with ectoparasites. *Behav. Ecol.* 7, 127–131
- 238 [22] Tripet, F., and Richner, H. (1997). Host responses to ectoparasites: Food compensation by  
239 parent blue tits. *Oikos* 78, 557-561
- 240 [23] Hurthrez-Boussès, S. *et al.* (1998) Chick parasitism by blowflies affects feeding rates in a  
241 Mediterranean population of Blue Tits. *Ecology Letters* 1: 17-20
- 242 [24] Forbes, M. R. L. (1993) Parasitism and host reproductive effort. *Oikos* 67, 444–450
- 243 [25] Hurd, H. (2001) Host fecundity reduction: a strategy for damage limitation? *Trends Parasitol.*  
244 17, 363-368
- 245 [26] Sorenson, R. E., and Minchella, D. J. (2001) Snail-trematode life history interactions: past  
246 trends and future directions. *Parasitology* 123, S3–S18

- 247 [27] Minchella, D.J. (1985) Host life-history in response to parasitism. *Parasitology* 90, 205–216
- 248 [28] Abbot, P. and Dill, L.M. (2001) Sexually transmitted parasites and sexual selection in the  
249 milkweed leaf beetle, *Labidomera clivicollis*. *Oikos* 92, 91-100
- 250 [29] Drummand, F. A. *et al.* (1989) Population dynamics of *Chrysomelobia labidomerae* Eickwort,  
251 a parasite of the Colorado potato beetle. *Int. J. Acarol.* 15, 31 – 45
- 252 [30] Gotthard, K. (2000) "Increased risk of predation as a cost of high growth rate: an experimental  
253 test in a butterfly" *J. Anim. Ecol.* 69, 896-902
- 254 [31] Franz, K. and Kurtz, J. (2002) Altered host behaviour: manipulation or energy depletion in  
255 tapeworm-infected copepods? *Parasitology* 125, 187-196
- 256 [32] Hurd, H. (2003) Manipulation of medically important insect vectors by their parasites. *Annu.*  
257 *Rev. Entomol.* 48, 141-161
- 258 [33] Lefèvre, T. and Thomas, F. (2008) Behind the scene something else is pulling the strings:  
259 emphasizing parasitic manipulation in vector-borne diseases. *Inf. Genet. Evol.* in press
- 260 [34] Hinnebusch, B.J. *et al.* (1998) Evaluation of the role of the *Yersinia pestis* plasminogen  
261 activator and other plasmid-encoded factors in temperature-dependent blockage of the flea. *J.*  
262 *Infect. Dis.* 178, 1406–1415
- 263 [35] Rogers, M.E. and Bates, P.A. (2007) *Leishmania* manipulation of sand fly feeding behavior  
264 results in enhanced transmission. *PLoS Pathog.* 3, e91
- 265 [36] Molyneux, D.H. and Jenni, L. (1981) Mechanoreceptors, feeding behaviour and trypanosomes  
266 transmission in *Glossina*. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 75, 160–163
- 267 [37] Ribeiro, J.M.C. *et al.* (1984) Role of mosquito saliva in blood vessel location. *J. Exp. Biol.*  
268 108, 1–7
- 269 [38] Hurd, H. *et al.* (1995) Interaction between blood-feeding, fecundity and infection in  
270 mosquitoes. *Parasitol. Today* 11, 411–416
- 271 [39] Rossignol, P.A. *et al.* (1986) Increased biting-rate and reduced fertility in sporozoite-infected



272 mosquitoes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 35, 277–279

273 [40] Scholte, E.J. *et al.* (2005) Infection of the malaria mosquitoes *Anopheles gambiae* with the

274 entomopathogenic fungus *Metarhizium anisopliae* reduces blood feeding and fecundity. *J.*

275 *Invert. Path.* 91, 43-49

276

277 **FIGURE 1:** Illustration of the evolutionary dynamics of two manipulative strategies: (i) the  
278 manipulation *sensu stricto* and (ii) the exploitation of host compensatory responses. The two  
279 strategies can be represented by a continuum (arrow in bold) along which a parasite can both induce  
280 a host compensatory response (via its virulence, e.g. fecundity reduction) and invest energy in  
281 manipulation *sensu stricto* (i.e. a mixed strategy). Such a parasite has fitness costs associated with  
282 the manipulative effort of manipulation *sensu stricto* (**C2**) and with the virulence incurred to the  
283 hosts (**C1**) and gains transmission benefits from the *sensu stricto* manipulation (**B2**) and from the  
284 host compensatory responses (**B1**). When  $B1-C1 > B2-C1-C2$ , natural selection favors a decrease in  
285 manipulative effort (i.e. decrease in C2) and thus favors the strategy based on the exploitation of  
286 host compensatory response. Inversely, when  $B1-C1 < B2-C1-C2$  natural selection favors a higher  
287 investment in the manipulation *sensu stricto* strategy. At the extreme left is shown the case in which  
288 the parasite induces a host compensatory response that matches totally the parasite's objectives. At  
289 the extreme right, no compensatory response exists in the host phenotypic repertoire, hence making  
290 the hosts behave in a way that benefit the parasites can be achieved only by manipulation *sensu*  
291 *stricto*. This simplistic view has the advantage of stressing the fact that when the compatibility  
292 between the type of host compensatory response and the parasite's objective is strong enough,  
293 exploitation of host compensatory response is the best strategy of manipulation.

294

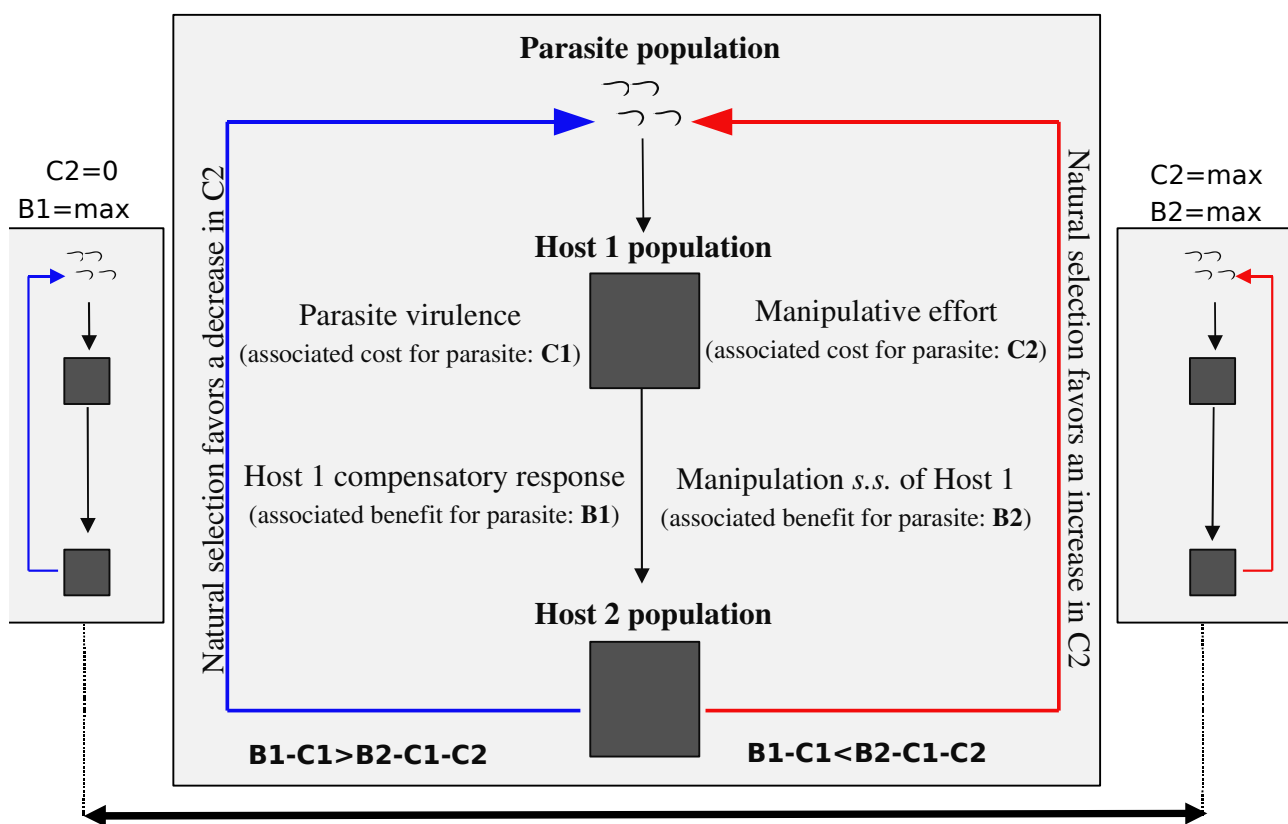
295

296

297

298

Figure



## Annexe G

ROCHE B., & GUÉGAN J. F. (2008) Épidémiologie des communautés : Comprendre la complexité locale des systèmes épidémiologiques. *In* Introduction à l'épidémiologie quantitative des maladies infectieuses et parasitaires. Sous presse



## Chapitre 4

# Epidémiologie des communautés : Comprendre la complexité locale des systèmes épidémiologiques

B. ROCHE<sup>(a)</sup> et J.-F. GUÉGAN<sup>(a,b)</sup>

1. Introduction
2. Quelques notions d'écologie des communautés
3. Epidémiologie des communautés animales : compréhension des mécanismes éco-épidémiologiques de base
4. Les parasites forment aussi entre eux des communautés
5. Conclusions et Perspectives de recherche

<sup>a</sup> UMR 2724 Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, IRD-CNRS-Université de Montpellier I, Montpellier, France

<sup>b</sup> École des Hautes Études en Santé Publique, Hôtel-Dieu, Paris, France

# 1. Introduction

Les maladies infectieuses et parasitaires affectant les populations humaines sont en réalité rarement strictement confinées à notre espèce. Sur les quelques mille-cinq-cent agents pathogènes différents répertoriés aujourd'hui chez l'Homme, soixante-trois pour cent ont une origine animale avérée (Woolhouse et coll., 2001). Les ongulés, les carnivores, les rongeurs, les oiseaux et les primates constituent, dans l'ordre, les 5 grandes catégories animales ayant transmis des maladies au mammifère supérieur que nous sommes (Woolhouse et coll., 2005). Si l'on ne considère que les maladies dites « émergentes » ou « ré-émergentes », soixante-quinze pour cent d'entre elles sont issus d'un transfert horizontal à partir des animaux (Woolhouse et coll., 2005). Parmi les agents contagieux propres à l'espèce humaine, comme le virus de la rougeole par exemple, leur origine provient d'un passage ancien d'animaux à l'espèce humaine, puis d'une adaptation/sélection de certaines souches à circuler uniquement dans le « compartiment humain ». Depuis quelques années, avec l'essor des bases de données sous l'impulsion des écologistes quantitatifs, on assiste au développement d'une nouvelle recherche visant à caractériser les déterminants globaux de la répartition géographique des agents pathogènes et parasitaires et de leurs émergences dans les populations humaines (Dobson et Foufopoulos, 2001 ; Taylor et coll., 2001 ; Woolhouse et coll., 2005). Le travail de Woolhouse et de ses collègues (Woolhouse et coll., 2005) a, par exemple, montré que les agents pathogènes animaux ubiquistes, c'est-à-dire ceux dont le spectre d'espèces hôtes est important, forment la grande partie des maladies émergentes que l'on observe chez l'Homme aujourd'hui. Curieusement aussi, les primates, malgré leur lien d'apparenté avec nous, ne constituent pas le groupe animal le plus responsable de transmission de maladies à l'Homme (Woolhouse et coll., 2005 ; mais voir un contre-exemple dans le Chapitre 7). Le Chapitre 5 discute des principaux résultats obtenus dans ce domaine scientifique, et nous recommandons au lecteur de s'y référer.

L'origine incontestable des principaux agents pathogènes et parasitaires atteignant les populations humaines est donc **zoonotique**, et l'on comprend dès lors l'importance d'une meilleure prise en compte des espèces animales comme hôtes potentiels de microbes et de parasites et possibles sources de nouvelles contaminations (Lederberg, 2000). Les récentes apparitions et développements de la grippe aviaire hautement pathogène H5N1, de la fièvre de la vallée du Nil, de la maladie de Lyme, de la rage ou encore du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS), toutes d'origine animale, ont réellement fait prendre conscience du rôle des espèces animales dans la transmission de nombreux agents causatifs de maladies aux sociétés humaines anciennes et modernes. Comprendre comment les maladies infectieuses et parasitaires sont transmises dans les communautés naturelles animales et identifier les mécanismes écologiques et évolutifs responsables devient essentiel afin de mieux anticiper le risque possible de transmission de nouvelles **zoonoses** aux populations humaines. Existe-t-il un lien entre la circulation d'un agent pathogène dans un écosystème naturel abritant une diversité biologique importante et le déclenchement d'épidémies sporadiques causées par ce même agent dans les communautés humaines ? Une modification d'un écosystème naturel et son corollaire d'une perte de diversité biologique, comme nous l'observons dans de nombreuses régions de la planète, ont-ils des incidences sur la propagation d'un agent infectieux et de son transfert possible à l'Homme ? La destruction des habitats naturels conduisant le plus souvent à une homogénéisation des paysages et de la diversité biologique qu'ils abritent, comme on l'a observé en France avec le remembrement, induit-elle une diminution du risque épidémique ? Cette recherche qui associe une meilleure prise en considération de la dimension écosystémique, et notamment de sa composante « diversité biologique », dans les recherches sur l'épidémiologie des agents infectieux et parasitaires est inscrite dans l'agenda du *Millenium Ecosystem Assessment* (2005) sous l'intitulé « Biodiversité - Santé ». Sujets de recherche et de préoccupation très débattus aux Etats-Unis d'Amérique, cette approche est encore peu présente en France. La présentation des principaux acquis de ces dernières années par la communauté scientifique internationale ainsi que de résultats originaux obtenus sur ce thème par nous-mêmes constituent le coeur du présent chapitre.

## 2. Quelques notions d'écologie des communautés

Avant de s'intéresser à savoir comment et pourquoi la **composition spécifique** et la **structure des communautés** animales (la même remarque pourrait être faite d'ailleurs à propos des communautés d'espèces végétales ! voir l'article de Zhu et coll., 2000 même s'il s'agit ici de diversité variétale et non spécifique) peut influencer la transmission des agents pathogènes et parasitaires, il nous semble ici important de donner quelques éléments d'introduction sur ce qu'est l'écologie des communautés. Nous conseillons ici la lecture de la quatrième édition de l'ouvrage remarquable de Begon, Harper et Townsend (2007) pour en savoir plus sur le sujet. L'écologie des communautés représente l'une des composantes majeures de la discipline écologique, la **biogéographie** en formant aussi incontestablement la seconde. Si l'ouvrage de Charles Darwin « De l'origine des espèces » (Darwin, 1859) peut être considéré comme l'un des textes fondateurs de l'écologie des communautés en discutant de l'évolution des espèces entre elles par voie d'adaptation à leur environnement, le travail d'Alfred Russel Wallace y apporte une dimension géographique en décrivant les distributions spatiales des espèces et de leurs aires de recouvrement. Karl August Möbius, en 1877, introduit quant à lui le concept de biocénose, un terme qu'il invente pour désigner cette interdépendance des espèces dans une aire géographique donnée. L'écologie des communautés représente exactement ce carrefour de rencontre entre l'étude des interactions entre espèces et celle qui concerne leur distribution spatiale, notamment parce que ces deux aspects peuvent être liés l'un à l'autre. Il faut attendre les travaux de Robert MacArthur et Edward Wilson notamment (MacArthur et Wilson, 2001), tous deux grands spécialistes américains de biogéographie, pour formaliser différents concepts et théories en écologie des communautés autour d'une **approche hypothético-déductive** qui marquera l'avènement de cette nouvelle discipline (voir par exemple Tokeshi, 1998).

### 2.1. Qu'est-ce qu'une communauté ?

Il existe un grand nombre de définitions qui peuvent s'appliquer pour décrire ce qu'est une « communauté écologique ». Cette multiplication des définitions n'est d'ailleurs pas faite pour simplifier la communication dans ce domaine de recherche en plein essor. Nous optons dans ce chapitre pour une définition relativement neutre, mais aussi vague, due à l'un des pères de l'écologie des communautés, Rory Putman (Putman, 1994). Une communauté écologique est « un assemblage d'espèces interagissant ensemble dans une aire géographique donnée, espèces dont les fonctions et les dynamiques sont dans un certain sens interdépendantes ».

De nombreuses communautés animales et végétales ont été étudiées par les écologistes, mais l'étude des **systèmes limniques**, sous l'essor donné par Stephen A. Forbes notamment (Forbes, 1887), a largement profité au développement de l'écologie des communautés car ces systèmes clos permettent un échantillonnage plus exhaustif que dans les écosystèmes ouverts (Cohen et coll., 2003 ; Stachowicz et coll., 2007). L'écologie des communautés a réellement vu son intérêt se développer assez récemment lorsque la communauté scientifique a commencé à expliquer les mécanismes sous-jacents responsables de l'organisation des espèces observées, dans un premier temps en l'expliquant de manière « statique » puis en prenant en compte la dynamique de ses composantes écologiques. Ce sont ces deux visions, « statique » dans un premier temps et « dynamique » dans un second temps, dans la compréhension des communautés d'espèces que nous nous proposons de discuter dans le paragraphe à suivre.

### 2.2. Analyse de la structure des communautés

Il est tout à fait possible de calculer approximativement le nombre d'espèces animales que peut contenir une communauté locale en combinant l'analyse de données et la modélisation mathématique. Il est en effet assez aisé de lier le nombre d'espèces présentes dans une communauté locale et l'abondance de chacune des espèces qui la compose. Par exemple, pour une communauté ayant une richesse spécifique de valeur  $n$ ,  $p$  espèces présentent une abondance comprise entre 1 et 2 individus,  $q$  espèces une abondance entre 3 et 4 individus, et ainsi de suite. La relation qui est établie permet de relier des « rangs » d'abondance, appelés « octaves » en anglais, et la richesse spécifique partielle dans chacun de ces rangs ; ce qui alors autorise à calculer le nombre d'espèces totales abritées par la communauté.

Ces relations peuvent prendre différentes formes selon les communautés étudiées. Ainsi, en analysant un jeu de



données sur une communauté de différentes espèces de papillons, Fisher (Fisher et coll., 1943) a montré que cette relation suivait une loi géométrique. Quelques années plus tard, Preston a démontré que cette relation prenait plus fréquemment la forme d'une relation log-normale (Preston, 1948, 1962) (voir la Figure 4.1). Cette relation reçut d'ailleurs quelques années plus tard un support théorique. En effet, la structure des communautés étant le fruit de l'addition de plusieurs facteurs sur un même phénomène, le **théorème central limite** devait aisément s'appliquer. Ce théorème statistique stipule qu'un phénomène sous l'influence de plusieurs facteurs doit tendre vers une **loi normale** quand ce nombre de facteurs augmente vers l'infini (May, 1975). D'un point de vue biologique, les deux explications sont en fait valables. Lorsque le **taux d'immigration** d'espèces dans une communauté est modéré, cette relation va tendre vers une distribution log-normale. C'est classiquement le cas des espèces de vertébrés tels que les oiseaux. En revanche si le taux d'immigration d'espèces est élevé, comme c'est le cas chez les espèces d'invertébrés comme les papillons, la relation sera géométrique (Bell, 2001). L'unification entre ces deux explications n'est intervenue que récemment lorsque l'on a découvert que ces deux relations étaient deux cas particuliers d'une autre distribution, appelée multinomiale à somme nulle (Hubbell, 2001).

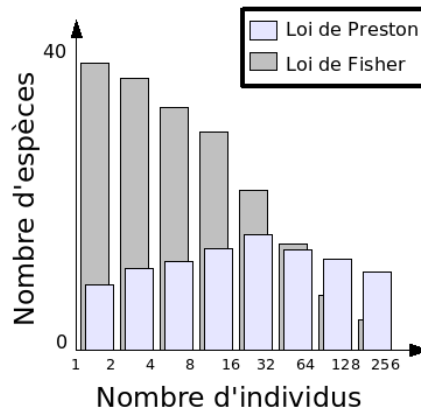


Figure 4.1. Exemples de distribution des abondances dans les communautés animales. La loi de Preston est typique des communautés d'espèces de vertébrés, telles que les communautés de mammifères, tandis que la loi de Fisher est représentative des communautés d'invertébrés, telles que les communautés d'insectes.

Ces relations « statiques », c'est-à-dire ne faisant pas intervenir le temps, sont extrêmement utiles dans le cas d'une communauté relativement riche et bien établie, ce que l'on appellerait d'un point de vue mathématique « à l'équilibre ». Néanmoins, cette hypothèse d'équilibre n'est que rarement rencontrée dans la nature, ce qui souligne l'importance de comprendre comment ces relations évoluent avec le temps. Beaucoup de modèles différents existent et leur utilisation est aujourd'hui sujette à d'importantes controverses. Le débat en cours est principalement dû à l'introduction en 2001 par Stephen Hubbell d'un nouveau modèle dynamique qui a révolutionné l'écologie des communautés. La principale innovation de ce modèle est due au fait qu'il n'est basé que sur la prise en considération de processus d'immigration et d'émigration des espèces dans les communautés, d'où son nom de modèle « neutre » (Hubbell, 2001). Les modèles neutres ne prenant en compte que des **paramètres aléatoires**, ils sont souvent utilisés pour tester la robustesse de modèles alternatifs qui prendraient en considération des processus non-aléatoires faisant appels à des mécanismes écologiques ou évolutifs. Le modèle neutraliste d'Hubbell a provoqué une véritable révolution en écologie parce qu'il a permis de démontrer que des communautés d'organismes pouvaient s'organiser sans faire appel à une explication mécanistique, comme c'est le cas pour les **modèles en niches** par exemple (Tilman, 1982).

Nous reviendrons dans la suite de ce chapitre sur l'utilisation de ce corpus théorique hérité de l'écologie des communautés, et l'application que l'on peut aujourd'hui en faire en épidémiologie des maladies infectieuses et parasitaires, vectorielles et zoonotiques.

### 2.3. Interactions inter-spécifiques dans les communautés

Analyser uniquement la relation entre la richesse spécifique et l'abondance relative en individus par espèce ne permet bien évidemment pas de comprendre le fonctionnement des communautés d'espèces. Il s'agit en réalité d'une photographie plus ou moins instantanée d'une situation de la communauté d'espèces à un moment donné, mais ce cliché ne précise en rien le jeu des médiations qui existent entre les différents acteurs. Dans une communauté quelconque, plusieurs types d'interactions peuvent exister entre les espèces. La prédation, la compétition, la **symbiose** ou le **parasitisme** sont parmi les relations les plus connues. Par convention, on définit les différentes interactions possibles entre deux espèces par le signe des effets de l'une sur l'autre (voir le Tableau ). En écologie des communautés, on a l'habitude de représenter l'ensemble des interactions rencontrées dans une communauté par une **matrice de communauté**, laquelle permet de quantifier l'effet direct d'une espèce sur l'abondance d'une autre espèce. Ainsi, le signe de chaque élément de la matrice va indiquer le type d'interactions présente entre l'espèce  $i$  d'une ligne donnée dans la matrice et l'espèce  $j$  d'une colonne donnée dans cette même matrice. Cette matrice est extrêmement utilisée notamment lors d'une modélisation de ces interactions par un modèle de type Lotka-Volterra (voir l'Encart 1).

Il existe six grands types d'interactions entre espèces illustrées dans le Tableau (d'après Putman (Putman, 1994)) :

| Type d'effet dans la relation entre une espèce $a$ et une espèce $b$ | Exemples de relation interspécifique  |
|--|---|
| + / 0  | Relation trophique de type commensale, utilisation par une espèce de l'autre espèce comme habitat           |
| + / +  | Relation trophique de type mutualiste, pollinisation par les insectes ou les oiseaux, et à partir du nectar |
| + / -  | <b>Relation hétérotrophique</b> , parasitisme   |
| - / -  | Compétition entre espèces, systèmes proie-prédateur   |
| 0 / -  | Domage accidentel d'une espèce sur l'autre  |
| 0 / 0  | Aucune interaction  |

Tableau IV.1. Liste des interactions possibles entre espèces.

#### Encart 1 : Le modèle de Lotka-Volterra

Le premier modèle qui fut utilisé, et qui est toujours utilisé, pour prendre en compte la compétition interspécifique est l'équation logistique. Popularisée depuis la mise en évidence de l'existence du chaos dans cette équation (May, 1974a), elle prend la forme suivante :

Encart 1 (suite)

$$\frac{dN}{dt} = \frac{rN(K - N)}{K}$$

où  $N$  représente la taille de la population,  $r$  représente le taux de croissance intrinsèque de la population,  $t$  le temps et  $K$  représente la **capacité de charge** de la population. Cette notion de capacité de charge est extrêmement importante en écologie des communautés car elle représente la taille de population maximale qu'un environnement peut supporter pour cette population. Cette capacité de charge a aussi été discutée dans le cas des populations humaines (Diamond, 2006).

Le modèle dit de Lotka-Volterra, proposé indépendamment en 1925 par Alfred J. Lotka, et en 1926 par Vito Volterra, est une généralisation de l'expression précédente, d'abord à 2 espèces :

$$\frac{dN_1}{dt} = \frac{r_1 N_1 (K_1 - N_1 - \alpha_{12} N_2)}{K_1} \quad \frac{dN_2}{dt} = \frac{r_2 N_2 (K_2 - N_2 - \alpha_{21} N_1)}{K_2}$$

où les paramètres déjà définis restent les mêmes que précédemment mais cette fois appliqués à deux espèces. Néanmoins, un nouveau paramètre a fait son apparition, il s'agit du paramètre  $\alpha$ . Ce paramètre est en fait une matrice qui permet de quantifier les compétitions inter-spécifiques. Cette matrice est plus communément appelée « matrice de communauté » et le signe de chacun de ses éléments comme  $\alpha_{12}$  ou  $\alpha_{21}$  va permettre d'identifier les différents types d'interactions.

Ce modèle a été extrêmement étudié depuis sa formulation, notamment pour les compétitions proies-prédateurs. L'exemple le plus célèbre est celui du lynx canadien, qui est le prédateur, et du lièvre d'Amérique qui représente la proie. Grâce à un jeu de données sur 91 ans, Odum (Odum, 1971) a ainsi pu empiriquement mettre en évidence un résultat théorique attendu par le modèle de Lotka-Volterra, c'est-à-dire l'existence d'un cycle limite comme attracteur.

Un attracteur est l'état du système à l'équilibre, c'est-à-dire lorsque le système est arrivé dans une sorte de « routine ». Cet attracteur peut être un point si le système perdure indéfiniment dans le même état. Les attracteurs peuvent être aussi « étranges », signe d'un système chaotique (voir le Chapitre 1). Enfin, un attracteur peut être un cycle limite si l'équilibre est un cycle.

Le cas du système proie-prédateur est aisé à comprendre. Lorsque la population de lièvres augmente, la population de lynx augmente aussi car la présence nombreuse de lièvres assure une nourriture abondante pour les lynx. Néanmoins, à partir d'un certain nombre de lynx, la pression de chasse sur les lièvres est trop forte et leur population commence à diminuer de manière importante. Les lynx ne trouvant plus de proies, leur taille de population diminue consécutivement. A l'inverse, le nombre de lynx régressant, les lièvres sont de moins en moins chassés et leur abondance recommence à augmenter. Ainsi, le cycle peut se perpétuer jusqu'à l'infini, du moins théoriquement.

On peut aisément s'apercevoir de l'existence de certaines similitudes avec les modèles hôtes-parasites dans lesquels le parasite remplace le prédateur et l'hôte la proie. Ce type d'analogie a été assez largement utilisé dans des systèmes épidémiologiques simples comme exposé dans le texte principal de ce chapitre.

L'ensemble de ces interactions illustre bien la diversité des échanges interspécifiques que l'on peut rencontrer dans les communautés écologiques. Cette complexité naturelle n'est pas sans engendrer des soucis aux écologistes qui travaillent sur les communautés animales ou végétales. D'un point de vue théorique tout d'abord, il est très difficile d'intégrer dans un modèle toutes les interactions interspécifiques rencontrées dans une communauté locale, ce qui conduirait à élaborer un modèle très « sensible », et où la moindre modification sur un seul paramètre changerait drastiquement les conclusions. D'un point de vue plus pragmatique ensuite, certaines de ces interactions sont souvent très difficiles à caractériser lorsqu'on échantillonne une communauté locale.

Pour des raisons compréhensibles de simplification, des chercheurs comme Elton (Elton, 1927), comme de très nombreux autres écologistes à le suivre (voir par exemple Pimm, 2002), ont choisi d'étudier les relations de type « proies-prédateurs » et d'analyser leur structure, non seulement parce que ce type de relations est facilement identifiable sur le terrain mais aussi parce qu'il constitue l'une des interactions qui influence de manière importante les variations d'abondance des espèces dans les communautés (Pimm, 2002). Ce type de structure associé aux systèmes proies-prédateurs est aujourd'hui connu sous le nom de **réseau trophique** (food-webs, en anglais). Les réseaux trophiques sont souvent représentés sous une forme hiérarchique au sommet desquels se positionnent les **superprédateurs**, comme l'Homme par exemple. Tout en bas des réseaux trophiques se rencontrent les **décomposeurs**, c'est-à-dire les espèces qui consomment les excréments des organismes se positionnant à des niveaux hiérarchiques plus élevés et qui transforment la matière organique en éléments minéraux directement assimilables par l'environnement. Entre ces deux niveaux extrêmes des réseaux trophiques se trouvent des espèces intermédiaires, comme les herbivores ou les carnivores, par exemple.

A partir d'observations concernant notamment la disparition d'espèces prédatrices dans les écosystèmes, les écologistes spécialistes des réseaux trophiques se sont alors interrogés sur la relation qui pouvait exister entre la diversité spécifique d'un écosystème et sa stabilité (May, 1974b). En effet, la disparition d'une espèce prédatrice de son écosystème entraîne une augmentation de l'abondance des proies. Généralement, une espèce particulière de proie en particulier profite de cette absence de prédateurs pour proliférer, ce qui se fait aussi le plus souvent au détriment des autres espèces de proies présentes dans l'environnement. Le résultat en est que l'écosystème sans prédateurs devient par voie de conséquence moins riche en espèces que l'écosystème qui abritait l'espèce prédatrice, car la présence de cette dernière permettait de contrôler les médiations entre espèces de proies compétrices entre-elles. De très nombreux exemples existent dans la littérature scientifique montrant le rôle clé de certaines espèces prédatrices dans le fonctionnement et l'équilibre des écosystèmes (Odum, 1971). Ce genre d'études a permis d'introduire une notion importante en écologie des communautés qui est celle de complexité des réseaux trophiques. Plusieurs paramètres sont aujourd'hui pris en compte pour exprimer cette complexité : le plus commun d'entre eux est la **connectivité** qui représente le nombre de liens présents dans le réseau trophique considéré. Des travaux ont ainsi montré, tant d'un point de vue théorique que plus empirique, qu'un niveau de connectivité élevé du système trophique, c'est-à-dire dans lequel il existe une diversité de liens importante entre des espèces nombreuses, semblerait assurer une plus grande **résilience** de la communauté (May, 1975). La résilience d'un système écologique qualifie sa capacité à résister et à récupérer face à une perturbation naturelle comme un ouragan, ou encore d'origine humaine comme un feu de forêt, par exemple. Autrement dit, la résilience est une indication de la capacité d'une communauté à recouvrer son état originel d'avant la perturbation. Ainsi, on admet qu'une communauté locale riche en espèces et dans laquelle le niveau des interactions est élevé offrira une plus grande robustesse aux perturbations d'origine externe (May, 1974b).

Pour en revenir au sujet de notre chapitre, il se pose dès lors la question du rôle et de l'importance des agents microbiens, viraux et parasitaires dans les réseaux trophiques ainsi que de leurs effets sur la stabilité des communautés d'espèces animales. Les agents microbiens, viraux et parasitaires ont été très fortement négligés dans les études écologiques jusqu'à l'heure actuelle (Lafferty et coll., 2006 ; Dobson et Hudson, 1986). On le doit principalement à des raisons souvent pratiques car leur échantillonnage dans les écosystèmes ainsi que leur caractérisation taxinomique restent toujours aujourd'hui très difficiles à effectuer. Quel est le poids joué par les microbes et les parasites dans les écosystèmes, et comment ils peuvent intervenir sur les propriétés des communautés locales d'espèces hôtes ? Un travail résolument novateur, effectué par Kevin Lafferty et ses collaborateurs, a ouvert très récemment une voie importante dans la compréhension que l'on peut avoir aujourd'hui du rôle des agents microbiens, viraux et parasitaires dans les chaînes trophiques (Lafferty et coll., 2006). A partir de données sur différentes espèces d'hôtes et de leurs parasites récupérées dans un marais salant californien, ces chercheurs ont montré que les propriétés générales du réseau trophique prenaient des caractéristiques très différentes si l'on tenait compte des organismes parasites, ou pas. Notamment, la considération des espèces de parasites présentes dans l'écosystème, et dont personne ne tient habituellement compte, conférerait au réseau trophique de la communauté d'organismes présents dans le marais salant de Carpinteria des valeurs de connectivité et de résilience du système bien plus importantes que celle du réseau trophique sans espèces parasites (voir la Figure 4.2). Curieusement, parce que contre intuitif initialement, ce résultat assez extraordinaire démontre qu'une grande part de la connectivité globale d'un écosystème peut être due aux agents microbiens, viraux ou parasitaires, et que c'est cette partie négligée qui peut assurer la stabilité

des réseaux trophiques (Hudson et coll., 2006). Un écosystème robuste est-il un écosystème qui abrite une multitude d'agents microbiens, viraux ou parasitaires ? Même s'il est difficile à l'heure actuelle de pouvoir généraliser à partir de cette étude passionnante, il nous semble cependant important de mieux prendre en considération le rôle des micro-organismes parasites dans les écosystèmes car ils en représentent une constituante majeure.

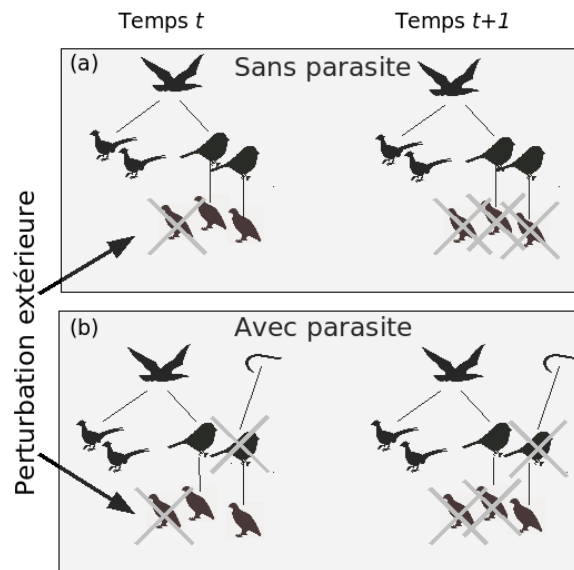


Figure 4.2. En augmentant la connectivité d'un réseau trophique, les parasites peuvent augmenter la résilience des communautés. (a) En conditions sans parasite, lorsqu'un individu d'une espèce situé en bas d'une chaîne trophique est éliminé par une perturbation extérieure (climatique, humaine, etc...), la compétition entre cette dernière et les espèces situées plus haut dans le réseau trophique augmente, ce qui tend à diminuer sa survie à long terme. (b) En conditions avec parasite, la compétition qui s'exerce sur une espèce subissant les effets d'une perturbation extérieure est moindre, ce qui conduit à augmenter sa probabilité de survie au long terme.

## 2.4. Intégration de la dimension parasitaire

Le terme parasitaire est ici utilisé dans son acception la plus large, c'est-à-dire qu'on y intègre les agents microbiens, viraux, fongiques et les helminthes que l'on nomme pour ces derniers aussi parasites. Il pourra être très surprenant pour certains lecteurs de se rendre compte que le rôle des parasites dans les écosystèmes ait été aussi longtemps négligé (Thomas et coll., 2005). Ceci est d'autant plus curieux que le parasitisme auquel il faut y adjoindre toutes les autres formes d'**interactions durables** (Combes, 2002) est, en effet, l'un des mode de vie les plus utilisés par les organismes puisqu'environ la moitié de la biodiversité totale est parasite d'une ou de plusieurs espèces (Toft, 1986). Dans le domaine informatique de l'évolution digitale, un champ de recherche qui s'intéresse à l'évolution du comportement d'entités informatiques simples, le parasitisme est aussi apparu de lui-même comme un mode de vie des plus efficaces (Ray, 1995).

En matière de parasites et d'écosystèmes, on peut tout d'abord s'intéresser au rôle exercé par les premiers dans la structuration des communautés animales. En induisant une mortalité différentielle entre les espèces d'hôtes, les parasites vont plus ou moins influencer l'abondance et la distribution spatiale des espèces présentes dans la communauté. Un second aspect, de loin le moins étudié des deux, concerne les conséquences de la composition spécifique et de la structure des communautés d'espèces hôtes sur la transmission parasitaire.

## 2.5. Comment les parasites peuvent influencer la dynamique des communautés d'espèces ?

Le premier effet « visible » des parasites sur les populations d'espèces hôtes est la régulation plus ou moins importante que les plus virulents d'entre eux peuvent exercer sur les populations qui les abritent (Dobson et Hudson, 1986). La littérature spécialisée dans le domaine regorge de nombreux exemples illustrant le prélèvement qu'exercent les parasites dans les populations naturelles d'hôtes. Les conséquences de la régulation différentielle opérée par les parasites sur les différentes populations d'espèces hôtes peuvent être cependant bien plus complexes dans les écosystèmes. L'exemple de l'introduction accidentelle de la peste bovine dans les communautés d'ongulés du Parc naturel du Serengeti en 1892 est ici illustratif de notre propos (Dobson et Hudson, 1986). La maladie a décimé un nombre important d'animaux de différentes espèces, ce qui en retour a provoqué une diminution de la pression de prélèvement sur la végétation entraînant du même coup une modification du tapis végétal de la savane rendue moins favorable au développement d'incendies. Si la régulation exercée par les parasites dans les populations naturelles d'espèces peut être dramatique, elle peut aussi contribuer au maintien d'une plus grande diversité spécifique dans les communautés en intervenant dans le jeu des médiations entre espèces d'hôtes (Hudson et coll., 2006).

Une autre illustration de ces effets concerne la résistance des communautés aux **espèces invasives** (Prenter et coll., 2004). Une espèce, animale ou végétale, est considérée comme être invasive si elle possède un fort taux de croissance lui permettant de remplacer d'autres espèces dans la communauté, diminuant ainsi la richesse spécifique locale. Une étude intéressante réalisée sur le territoire des Etats-Unis a montré l'existence d'une relation négative entre la richesse spécifique en organismes pathogènes dans les communautés végétales et le caractère invasif de certaines espèces de plantes (Mitchell et Power, 2003). Ainsi, lorsque les organismes pathogènes ne sont pas ou peu présents localement, certaines espèces de plantes tendent à proliférer et à devenir invasives. Cet exemple a d'ailleurs fait écrire à Peter Hudson et ses collaborateurs (Hudson et coll., 2006) que « les parasites sont aux espèces invasives ce que la kryptonite est à Superman ! ».

Si les deux exemples précédents illustrent bien le rôle du parasitisme dans les écosystèmes, il est cependant nécessaire de distinguer les actions de parasites dits **généralistes** des parasites dits **spécialistes** sur les communautés d'organismes hôtes. Dans la première situation où le parasite généraliste peut infecter un **spectre d'espèces hôtes** plus ou moins large, les conséquences sont, en général, déstabilisantes pour la communauté d'espèces hôtes. En effet, si une espèce de parasite est capable de s'attaquer en même temps à plusieurs espèces hôtes, les espèces les plus tolérantes au parasite (c'est-à-dire aussi celles qui favorisent sa meilleure reproduction) engendrent une compétition « apparente » avec les espèces hôtes moins tolérantes qui subissent le coût de la virulence. En Ecosse, le parasite nématode *Heterakis gallinarum* infecte à la fois les faisans et les perdreaux (Tompkins et coll., 2000), mais celui-ci se multiplie très bien chez les faisans sans réellement en faire diminuer sa valeur sélective ; les faisans appartiennent ainsi à une espèce tolérante à ce parasite. Pour les perdreaux, nous assistons à une situation inverse où une grande proportion de perdreaux infectés par ce nématode succombe rapidement. Les perdreaux sont donc peu tolérants face à ce parasite. La présence de faisans, en abondance plus ou moins importante dans la communauté, aura pour conséquence d'augmenter localement l'incidence du nématode ce qui affectera directement l'abondance des perdreaux sensibles au parasite (voir la Figure 4.3). Même si nous manquons d'illustrations aussi démonstratives que dans l'exemple précédent, dans la nature de telles situations doivent être fréquemment rencontrées. A l'avenir, les recherches devraient plus s'orienter sur l'analyse des effets différentiels de ce type de **parasitose** dans les communautés d'espèces hôtes.

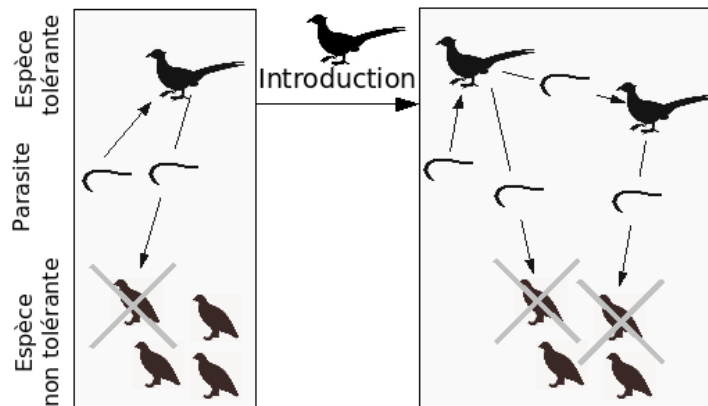


Figure 4.3. Exemple de compétition indirecte induite par un parasite. L'introduction d'un nouvel individu d'une espèce tolérante au parasite conduira à une augmentation de la prévalence du parasite. Si cette espèce tolérante interagit avec une espèce non tolérante, cette augmentation de la prévalence de la maladie conduira à une mortalité supplémentaire chez l'espèce non tolérante, quelle que soit le type d'interactions entre les espèces tolérantes et non tolérantes.

La deuxième situation concerne les effets induits par les parasites spécialistes dans les communautés d'espèces hôtes. L'effet est ici contraire à celui précédemment décrit, puisque généralement on assiste au maintien d'une diversité spécifique locale en espèces hôtes importante. En effet, les espèces de parasites, s'ils en ont le potentiel génétique, ont un intérêt stratégique à s'adapter aux espèces hôtes les plus abondantes localement, et ce afin de maximiser leur propre valeur sélective. En aparté, c'est exactement la solution qu'ont pu choisir certaines souches de micro-organismes en s'adaptant à circuler dans les populations humaines exclusivement, comme le virus responsable de la rougeole par exemple (voir les Chapitres 1 et 5). En limitant l'abondance des espèces qu'ils infectent, ces parasites spécifiques diminuent ainsi la pression de compétition locale entre espèces, et autorisent les plus rares d'entre elles à coexister librement dans l'environnement (Hudson et coll., 2006).

Mais comment formaliser d'un point de vue théorique les conséquences des interactions hôtes-parasites dans les écosystèmes ? Si plusieurs travaux théoriques existent sur le sujet (Holt et Pickering, 1985 ; Anderson et May, 1986 ; Morand et Gonzalez, 1997), l'exemple le plus simple est incontestablement celui qui consiste à mimer à l'aide de l'informatique l'introduction d'un parasite pathogène dans une communauté composée de deux espèces hôtes en compétition (Holt et Pickering, 1985). En adaptant un modèle de transmission épidémiologique de type *SI* (Susceptible-Infecté) à transmission directe, c'est-à-dire par contagion au travers de contacts proches, mais adapté au contexte de compétition interspécifique par un modèle de type Lotka-Volterra (voir l'Encart 1) entre deux espèces hôtes, il a été possible de comprendre comment un parasite pathogène pouvait venir troubler le jeu entre deux espèces hôtes ennemies (Holt et Pickering, 1985). Dans ce modèle de type *SI*, les individus de chacune des deux espèces hôtes peuvent prendre deux états : un premier état non infecté et susceptible au parasite (état *S*), et un second état d'infecté (état *I*) capable de transmettre le parasite à un individu sain. L'intérêt du modèle *SI*, sans y inclure une immunité acquise après contraction de l'infection, tient au fait que le parasite est le seul élément à exercer une pression sur l'interaction entre les deux espèces hôtes. En effet, la prise en compte d'une immunité pour chacune des deux espèces hôtes induirait un mode de compétition interspécifique plus complexe par le jeu du temps d'infectiosité différentiel. L'hypothèse principale également faite par ces modèles est que les transmissions interspécifique et intraspécifique sont **symétriques**, c'est-à-dire que le taux d'infection d'une espèce donnée *i* sur une deuxième espèce *j* est identique au taux d'infection de l'espèce *j* sur l'espèce *i*. De même, le taux de transmission entre individus hôtes au sein de l'espèce *i* est semblable au taux de transmission entre individus à l'intérieur de l'espèce *j*. Ces travaux ont conduit à trois ensembles de résultats dépendants en particulier des paramètres initiaux choisis pour l'élaboration du modèle, et que nous décrivons brièvement ici

(Holt et Pickering, 1985).

Le type de résultats étant fortement influencé par le rapport entre les transmissions interspécifique et intraspécifique dans les modèles, lorsque celui-ci vaut 1 (ce qui revient d'un point de vue épidémiologique à n'avoir qu'une seule espèce hôte), seule la situation où tous les individus de chacune des espèces hôtes sont infectés assure leur coexistence locale (voir la Figure 4.4). En revanche, si les individus de chacune des espèces hôtes ne sont pas tous infectés et que le rapport des taux de transmission interspécifique versus intraspécifique tend vers 1, l'espèce hôte caractérisée par la proportion d'individus infectieux la plus élevée tend alors à supplanter la seconde espèce hôte (voir la Figure 4.4). En effet, si les taux de transmission interspécifique et intraspécifique sont proches, l'espèce hôte présentant la prévalence en individus infectieux la plus forte tend mécaniquement à infecter plus facilement la seconde espèce hôte conduisant ainsi à une mortalité de ses individus due au parasite. En diminuant la valeur de ce rapport, ce qui revient à minimiser la transmission interspécifique du parasite, la capacité d'exclusion d'une espèce hôte par l'autre par le biais de l'agent pathogène est d'autant réduite. Une troisième et dernière situation peut être rencontrée lorsque le taux de transmission interspécifique est plus élevé que celui rencontré au sein d'une même espèce hôte (voir la Figure 4.4). Cette situation entraîne l'exclusion d'une des deux espèces hôtes car, en effet, si le pathogène se transmet plus entre les individus des deux espèces hôtes qu'entre individus hôtes apparentés, l'espèce hôte la plus abondante localement et présentant le taux de reproduction le plus rapide prendra le pas sur la seconde pour les mêmes raisons qu'évoquées précédemment.

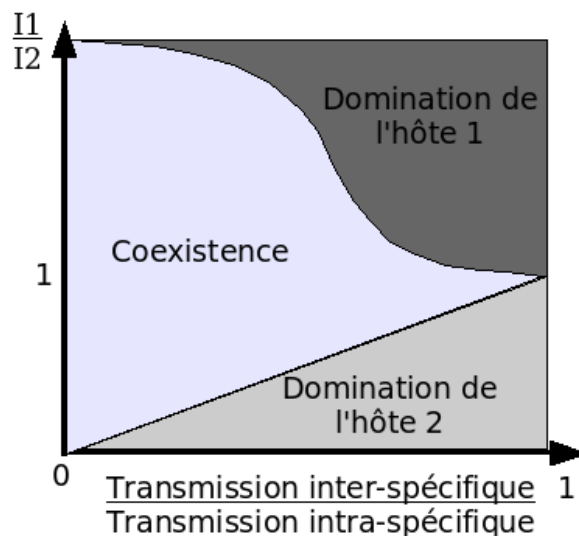


Figure 4.4. Résultats théoriques concernant la modification de la compétition entre deux espèces hôtes partageant le même parasite. Si le taux de transmission inter-spécifique est relativement faible par rapport au taux de transmission intra-spécifique, chaque espèce hôte sera donc faiblement affectée par le niveau de prévalence du parasite chez l'autre espèce hôte, à moins que cette dernière soit réellement abondante. Si le taux de transmission inter-spécifique augmente, l'espèce affichant la plus forte densité d'individus hôtes tendra à éliminer l'autre espèce hôtes car elle exercera une compétition plus intense.

De telles études fondamentales mettent bien en lumière comment, à l'aide d'un système extrêmement simple, l'invasion d'une communauté d'espèces hôtes par un agent parasitaire peut interférer dans les médiations qui ont lieu entre espèces au sein d'une communauté locale. Depuis l'étude de Holt et Pickering en 1985 (Holt et Pickering, 1985), d'autres travaux sont venus compléter ces dernières observations (voir pour une revue Bowers



et Turner, 1997) en analysant l'action de parasites sur des systèmes proie-prédateur (Anderson et May, 1986) ou, encore, sur des systèmes à deux espèces hôtes n'interagissant pas directement entre elles (Begon et coll., 1992). Dans l'ensemble, ces études ont aussi plus ou moins débouché sur les mêmes trois grandes catégories de conclusions discutées dans ce paragraphe.

Pour conclure cette partie, nous avons appris que les parasites pouvaient influencer la structure des communautés d'espèces, et que leurs conséquences sur les écosystèmes n'étaient pas nécessairement négatives par leur action de levier sur la coexistence d'espèces hôtes au sein des communautés locales. Nous avons aussi vu qu'au sein des écosystèmes naturels, les parasites constituaient très certainement des éléments clés contribuant à façonner la mosaïque des communautés locales que nous observons. En retour, cette diversité de richesses et de compositions spécifiques influence les modes de transmission des agents pathogènes. C'est ce point que nous allons maintenant aborder dans le paragraphe à suivre.

## 2.6. Comment les communautés animales peuvent influencer la dynamique des parasites ?

Se poser la question du rôle joué par une communauté d'espèces, qu'elles soient animales ou végétales, sur la propagation d'un agent parasitaire, revient en raccourcissant bien évidemment le propos à considérer l'influence que peut avoir une modification locale de la composition spécifique en espèce hôtes sur cette transmission. Les modifications locales que peuvent subir les communautés d'espèces sont de plusieurs ordres. Une ou plusieurs espèces peuvent soit disparaître soit apparaître localement, ce qui en retour peut entraîner des répercussions importantes sur les dynamiques de populations de parasites. Dans ce paragraphe, nous allons étudier les conséquences d'ajouts d'espèces hôtes dans une communauté locale, la contraposée d'une soustraction d'espèces étant abordée par l'analyse de la variabilité de la richesse spécifique des communautés locales.

Il est possible de distinguer deux modalités d'addition d'espèces dans les communautés (Rudolf et Antonovics, 2005). Le premier groupe correspond à ce que l'on nomme l'ajout « substitutif » d'espèce(s), et pour lequel l'abondance totale en individus des différentes espèces résidant dans la communauté ne varie pas. Autrement dit ici, lorsqu'un individu d'une nouvelle espèce est ajouté au système local, cela se traduit par la perte d'un individu d'une espèce résidente. Ainsi, quelque soit le type de parasite auquel on a à faire, l'ajout « **substitutif** » d'un individu d'une espèce hôte plus compétente à transmettre l'agent pathogène résultera dans une meilleure transmission locale de ce dernier. A l'inverse, dans la situation d'une introduction d'un individu d'une espèce hôte moins favorable à la transmission de l'agent causatif, on assistera par voie de conséquence à la diminution du nombre total d'individus infectés. Le second groupe d'addition d'espèces correspond à ce que l'on nomme l'ajout « **additif** », où l'arrivée d'un individu d'une espèce extérieure n'entraîne aucun effet sur les autres espèces naturellement présentes dans la communauté locale. Pour ce mode « additif », les modalités par lesquelles s'opère la transmission de l'agent pathogène sont importantes à considérer ce qui n'est pas le cas pour le mode « substitutif » précédent. Parmi la diversité des transmissions possibles d'agents pathogènes (McCallum et coll., 2001), deux d'entre eux sont généralement pris en compte ; il s'agit de la transmission de type densité-dépendante pour la première, et transmission fréquence-dépendante pour la seconde.

Concernant la transmission de type densité-dépendante, le terme « densité » est abusif dans la plupart des études car, en réalité, elles considèrent souvent l'abondance en individus hôtes et non pas leur densité. Cependant, la densité étant souvent fortement corrélée à l'abondance si l'on considère une même aire géographique d'étude (McCallum et coll., 2001), cette approximation peut être considérée dans bien des cas comme suffisante. Une transmission de type densité-dépendante implique que le **taux de contact** entre individus hôtes augmente avec la croissance de l'abondance en individus (McCallum et coll., 2001). Dans cette condition, l'ajout de type « additif » d'individus appartenant à une espèce non représentée localement provoque une augmentation du niveau de transmission de l'agent pathogène car le taux de contact entre individus a augmenté. C'est ce type de transmission qui intervient dans le cas des maladies contagieuses comme les maladies à réservoirs telles les hantavirus transmis par les rongeurs (McCallum et coll., 2001), ou, encore, les gripes aviaires (McCallum et coll., 2001). Pour le second type de transmission, ou « transmission fréquence-dépendante », les contacts entre les individus hôtes ont lieu à fréquence constante. Dans cette situation, le taux de contact pour chaque individu reste donc stable, et ce malgré une augmentation de l'abondance en individus dans la communauté locale. C'est

cette transmission qui intervient pour les parasites à transmission sexuelle comme le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (voir le Chapitre 7) ou, encore, pour les agents pathogènes à transmission vectorielle, comme l'agent *Plasmodium falciparum* responsable du paludisme (voir le Chapitre 9), par exemple. En effet, l'augmentation de la quantité d'individus hôtes n'aura aucune conséquence sur le nombre de rapports sexuels dans une communauté humaine ni même sur le nombre de repas sanguins réalisés par un moustique.

Choisissons l'exemple plus spécifique d'une maladie à transmission vectorielle afin d'étayer notre propos. Les moustiques vecteurs vont s'alimenter en repas sanguin sur des individus hôtes vertébrés que nous allons appeler dans le reste de ce chapitre des « réservoirs ». Ces réservoirs pourront être des individus d'une même espèce hôte, ou appartenir à des espèces différentes. Lors du repas sanguin réalisé sur un réservoir hôte contaminé, le vecteur peut s'infecter et transmettre tour à tour le parasite à des individus hôtes sains. Cependant, les conditions locales de richesse et de composition spécifique en réservoirs hôtes auront des conséquences importantes sur la transmission parasitaire. Richard Ostfeld et ses collaborateurs (Ostfeld et Keesing, 2000a, 2000b) ont été parmi les premiers à analyser les répercussions de la diversité spécifique en réservoirs hôtes sur la transmission d'une maladie vectorielle en analysant la circulation de l'agent causatif de la maladie de Lyme aux Etats-Unis d'Amérique. Cette maladie, due à une borrélie *Borrelia burgdorferi*, est transmise par une seule espèce de tique *Ixodes scapularis*, mais présente aussi un spectre très large d'espèces réservoirs candidates allant d'espèces de reptiles à des mammifères supérieurs sur le continent nord-américain (Farfán-Ale et coll., 2006). Chacune de ces espèces réservoirs potentielles possède naturellement des capacités différentes à multiplier l'agent pathogène et à le retransmettre lors d'un repas sanguin par des tiques non infectées. C'est ce que les spécialistes nomment la **compétence** d'un réservoir à transmettre le parasite (LoGiudice et coll., 2003). Le même vocable est aussi utilisé pour parler de la transmission du pathogène par une espèce de vecteur. Nous remplacerons ce terme de compétence par celui de susceptibilité qui nous semble mieux convenir, et qui correspond à la probabilité qu'un individu hôte sain devienne lui même infecté après un contact par un individu hôte contaminé. En l'ayant tout d'abord étudié dans un contexte naturel, Ostfeld et ses partenaires ont ensuite conduit un ensemble d'expérimentations en conditions contrôlées démontrant ainsi l'importance de la composition spécifique locale en espèces réservoirs et sa variabilité dans la transmission de l'agent causatif de la maladie de Lyme (LoGiudice et coll., 2003). Des études ultérieures réalisées sur la fièvre de la vallée du Nil (plus connue sous l'appellation de fièvre West Nile), transmise par plusieurs espèces de vecteurs et possédant une multitude d'espèces d'oiseaux réservoirs du virus responsable de cette maladie, aux Etats-Unis d'Amérique (Ezenwa et coll., 2006) ont montré l'existence d'un même phénomène de transmissibilité du virus West Nile étroitement dépendante de la composition spécifique locale en espèces d'oiseaux réservoirs. L'ensemble de ces résultats convergent et indiquent que des communautés locales montrant une richesse spécifique en hôtes réservoirs faible tendent à présenter des niveaux de prévalence de la maladie élevés (voir la partie gauche de la Figure 4.5), lorsque des communautés locales plus riches en espèces réservoirs voient ces niveaux diminuer (voir la partie droite de la Figure 4.5). Ostfeld et ses différents collaborateurs, dans une série d'articles devenus aujourd'hui classiques (LoGiudice et coll., 2003 ; Ostfeld et Keesing, 2000a, 2000b ; Schmidt et Ostfeld, 2001), ont nommé l'effet engendré par une plus grande présence d'espèces réservoirs dans la transmission de la borrélie, responsable de la maladie de Lyme, « effet de dilution » par référence au processus de déviation que subit l'agent causatif dans les communautés riches en espèces de réservoirs. Mais comment peut-on précisément expliquer un tel phénomène, et quelle est l'action exacte de la diversité spécifique locale dans la transmission d'un agent pathogène comme celui responsable de la maladie de Lyme, ou, encore, de la fièvre West Nile ? Nous est-il possible de généraliser ce concept de dilution à d'autres maladies vectorielles, ce qui d'ailleurs pourrait être d'un intérêt fondamental mais aussi pratique en santé animale et humaine ?

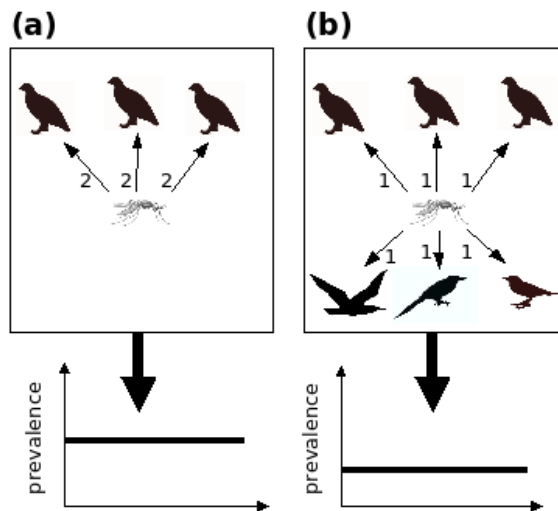


Figure 4.5. Illustration de l'effet de dilution proposé par Richard Ostfeld et ses collaborateurs. (a) Imaginons une situation où la richesse spécifique en espèces réservoirs compétents est de 1 espèce, et que les individus vecteurs se nourrissent six fois au cours de leur vie. Ainsi, si le vecteur présente un comportement généraliste, chaque individu vecteur va se nourrir deux fois sur chaque individu réservoir. Cette situation donnera au total six piqûres pour lesquelles le vecteur a une forte probabilité de s'infecter. (b) Imaginons maintenant que la richesse spécifique augmente (trois espèces sont rajoutées au système), et que ces espèces sont faiblement compétentes à retransmettre le parasite. Dans ce cas, chaque individu vecteur se nourrira une fois sur chaque individu réservoir. Dans une telle situation, il n'y aura au total que trois piqûres pour lesquelles le vecteur a une forte probabilité de s'infecter, ce qui a tendance à diminuer sur le long terme la prévalence du parasite chez le vecteur.

Avant tout, quatre conditions semblent nécessaires pour qu'un effet de dilution ait lieu en conditions naturelles lors de la transmission vectorielle d'agents pathogènes (Schmidt et Ostfeld, 2001). Voyons tour à tour ces quatre principes. Le premier d'entre eux stipule que l'espèce vectrice, voire les différentes espèces si plusieurs coexistent localement, doivent avoir un comportement trophique généraliste, c'est-à-dire que tous les individus de la même espèce voire même de toutes les espèces de vecteurs présents choisissent avec une probabilité identique les individus réservoirs pour se nourrir. On comprend ici aisément que si les insectes vecteurs se nourrissent de manière équiprobable sur tous les individus d'espèces réservoirs, alors la proportion de piqûres d'insectes infectés à se faire sur les individus réservoirs pas, ou faiblement, compétents contribue d'autant au phénomène de dilution de l'agent pathogène. Cette dilution apparaîtra moins évidente à détecter que d'autres espèces vectrices de l'agent pathogène, mais ayant un comportement trophique spécifique, seront présentes dans les communautés locales. C'est la situation rencontrée pour la fièvre West Nile où plusieurs espèces vectrices, aux comportements trophiques et aux niveaux de susceptibilité différents, peuvent intervenir dans la transmission locale du virus responsable (Granwehr et coll., 2004). Ceci représente une possible explication aux situations épidémiologiques très contrastées que l'on observe dans la transmission du virus West Nile en Afrique, en Europe méditerranéenne et aux Etats-Unis d'Amérique.

La deuxième condition rejette toute possibilité d'une **transmission verticale** de l'agent pathogène, comme dans le cas du virus de la dengue qui peut être transmis d'un insecte femelle adulte à ses oeufs (Freier et Rosen, 1987). Dans une telle situation, la transmission par la voie verticale a pour effet de venir compenser les « pertes » d'agents pathogènes à se faire lors des piqûres d'insectes sur des réservoirs faiblement susceptibles.

Concernant la troisième condition, la susceptibilité entre les différentes espèces de réservoirs présentes dans la communauté locale doit être variable. En effet, si aucune hétérogénéité dans ce trait n'est présente localement, alors l'idée même de dilution devient totalement obsolète.

Enfin, la dernière et quatrième condition, et non des moindres, est que l'espèce réservoir reconnue être comme la plus susceptible soit également la plus abondante dans la communauté locale. En effet, dans la situation inverse où l'espèce de réservoir la plus susceptible est représentée en très faible abondance d'individus, sa probabilité d'apparition dans les communautés pauvres en espèces est faible, conduisant alors à un niveau de transmission local moins important.

L'ensemble de ces critères nécessaires pour obtenir un effet de dilution de l'agent pathogène dans les communautés d'hôtes a reçu un formalisme théorique en 2004 (Dobson, 2004). Dans son étude, basée sur un modèle de type *SIR* (comme Susceptible-Infecté-Résistant) relativement standard (voir aussi le Chapitre 1), Andy Dobson a incorporé deux paramètres supplémentaires qui sont la mortalité supplémentaire due à l'infection (ici interprétée comme la virulence) et le taux de naissance, limité par une « capacité de charge » comme c'est souvent le cas dans les modèles écologiques. Dans ce modèle, les principaux paramètres écologiques et épidémiologiques ont été quantifiés en se basant sur des lois allométriques (voir l'Encart 2). Enfin, une matrice dite *WAIFW* (comme Who Acquire Infection From Whom? que l'on peut traduire par Qui acquiert l'infection, et par qui ? ; voir aussi les Chapitres 1 et 3) a été définie, laquelle illustre les taux de contacts entre les différentes espèces hôtes présentes dans la communauté locale. Les valeurs dans la matrice seront différentes en fonction de la susceptibilité des différentes espèces hôtes locales ainsi que du mode de transmission que l'on considère (transmission densité-dépendante *versus* fréquence-dépendante).

La première caractéristique analysée par Dobson (Dobson, 2004) est le taux basal de reproduction,  $R_0$ , qui quantifie le nombre maximal d'individus hôtes qu'un agent pathogène peut infecter (voir le Chapitre 1). Cet auteur a montré mathématiquement que la valeur du  $R_0$  augmente lorsque pour une transmission densité-dépendante on ajoute des espèces de réservoirs dans la communauté locale (voir la Figure 4.6). Ce résultat théorique vient corroborer les nombreuses observations faites jusqu'à aujourd'hui. En effet, en ajoutant une espèce hôte dans une communauté locale, ce qui revient à l'addition d'individus, on observe une augmentation du taux de contact entre toutes les espèces résidentes dans le cas d'une transmission densité-dépendante. Pour une transmission fréquence-dépendante, une diminution du taux basal,  $R_0$ , est observée (voir la Figure 4.6), ce qui représente une application directe de l'effet de dilution précédemment expliqué. Ce premier formalisme théorique, basé sur le calcul du  $R_0$ , lequel représente un résultat statique, a eu le mérite de clarifier les mécanismes épidémiologiques impliqués lors d'une modification locale de communautés d'hôtes.

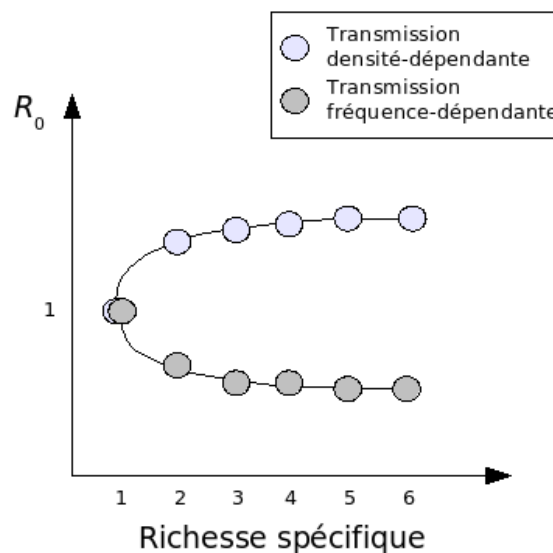


Figure 4.6. Résultats théoriques entre les transmissions densité et fréquence dépendantes. La transmission densité

dépendante stipule que le taux de contact augmente lorsque l'abondance d'individus croît, entraînant ainsi une augmentation du taux de reproduction basal  $R_0$ . En revanche, la transmission fréquence-dépendante précise que le nombre de contacts entre les individus reste le même lorsque l'abondance augmente. Par conséquent, une augmentation d'abondance en individus faiblement compétents conduit, dans le cas d'une transmission fréquence-dépendante, à une diminution du  $R_0$ .

Dans l'étude de Dobson, la **dynamique transitoire** a également été analysée. Comme dans les travaux précédents, le type de résultats obtenus à l'issue des modèles épidémiologiques dépend fortement du taux de transmission interspécifique considéré. Si ce taux de transmission entre espèces hôtes est relativement faible, la transmission de l'agent pathogène dans chaque espèce hôte aura la même dynamique que si l'espèce hôte avait été seule. Au dessus d'un certain seuil du taux de transmission interspécifique, l'espèce hôte avec le renouvellement de sa population le plus rapide aura tendance à imposer sa dynamique épidémique aux autres espèces hôtes. Enfin, lorsque le taux de transmission interspécifique est relativement important, l'espèce hôte la moins affectée par la virulence du pathogène imposera sa propre dynamique à la communauté d'hôtes, ce qui en retour conduira à des répercussions démographiques sur les autres espèces hôtes présentes localement. L'espèce hôte majoritaire servira de source perpétuelle de contamination pour les autres espèces hôtes présentes. Rudolf et Antonovics ont récemment synthétisé les conséquences d'une modification d'une communauté par ajout d'espèces hôtes sur la propagation d'un agent pathogène (Rudolf et Antonovics, 2005) en déterminant 4 situations possibles, et que nous résumons dans le Tableau IV.2.

Evidemment ici, les ajouts d'espèces, de type additif et substitutif, représentent deux situations extrêmes, lesquelles sont en réalité peu observées dans la nature. L'invasion ou la colonisation d'une communauté locale par une espèce hôte résultera plus souvent dans une situation intermédiaire entre les modes additif et substitutif, ce qui aura pour conséquence de rendre plus complexe les modalités de transmission du pathogène.

| Type de transmission<br>Modification de la communauté | Densité-dépendante                            | Fréquence-dépendante                           |
|---|---|--|
| Additif<br>Substitutif                                | Plus de cas infectés<br>Moins de cas infectés | Moins de cas infectés<br>Moins de cas infectés |

Tableau IV.2. Effets de l'ajout d'espèces hôtes faiblement compétentes à transmettre un parasite sur la transmission locale d'un agent pathogène. L'ajout substitutif d'espèces stipule un remplacement systématique des individus provenant d'une nouvelle espèce, entraînant donc une plus forte proportion d'individus faiblement compétents. Cet ajout a donc pour effet de diminuer la transmission du parasite. En revanche, l'ajout additif d'une espèce ne modifie pas l'abondance des espèces déjà présentes. Par conséquent, ce type d'ajout conduira à une augmentation de la transmission pour le cas des maladies densité-dépendantes et à une diminution de la transmission dans le cas d'une maladie fréquence-dépendante. D'après Rudolf et Antonovics (2005).

### 3. Epidémiologie des communautés animales : compréhension des mécanismes éco-épidémiologiques de base

La situation intermédiaire, mais réelle, entre l'apport additif et l'apport substitutif d'espèces dans une communauté locale, peut être nommée ajout « compétitif » pour mieux tenir compte de la complexité des relations interspécifiques en jeu. Le but de cette partie du chapitre est maintenant de comprendre comment la structuration de la communauté d'espèces hôtes peut influencer la transmission de l'agent pathogène.

### 3.1. Comment la structure des communautés animales influencent la transmission d'un parasite

#### 3.1.1. Comment modéliser une communauté d'espèces hôtes ?

Nous possédons actuellement très peu de données de terrain concernant la diversité locale des espèces réservoirs ou vectorielles servant à la transmission d'un agent pathogène donné, ce qui rend très difficile l'analyse globale du rôle d'une communauté d'hôtes sur la transmission d'un agent pathogène. Pour beaucoup de maladies, notamment de type vectoriel, les recherches passées se sont, en effet, concentrées sur l'espèce vectrice la plus compétente à transmettre le parasite, en négligeant du même coup le rôle que pouvait avoir d'autres espèces moins compétentes. C'est l'influence globale d'une communauté d'espèces hôtes que nous allons discuter dans ce paragraphe. Puisque les données sont relativement rares, il peut être fait appel à la modélisation mathématique. La simulation du comportement d'une communauté d'espèces étant périlleuse à réaliser à l'aide d'un modèle dynamique, notamment parce qu'il serait nécessaire de tenir compte des multiples interactions en jeu, du moins de celles qui apparaissent être les plus importantes dans la structuration de la communauté, il est alors possible d'utiliser les fameuses lois allométriques issues de la théorie écologique (voir le paragraphe 3.2 et l'Encart 2). Comme précédemment dans l'étude de Dobson (Dobson, 2004), nous considérons les deux types de transmission d'un agent pathogène : la transmission densité-dépendante, qui correspond à une maladie transmise directement au travers de contacts proches, et la transmission fréquence-dépendante, et pour laquelle nous nous focaliserons sur le cas d'une maladie à transmission vectorielle ; ceci afin de souligner l'importance d'une meilleure prise en compte de la communauté d'espèces vecteurs dans la transmission.

Deux types de communautés hôtes doivent être ici considérées. La première concerne celle des espèces de réservoirs. Pour un agent à transmission contagieuse, on y inclut donc toutes les espèces hôtes quelque soit leur degré de susceptibilité. Lorsqu'une espèce de réservoir sera non susceptible, on lui affectera alors dans les modèles un degré de susceptibilité nul. Pour un agent à transmission vectorielle, on prend en compte toutes les espèces de réservoirs présentes dans la communauté, et de même on considérera leur niveau de susceptibilité différentielle. Comme les espèces de réservoirs sont habituellement des vertébrés pour beaucoup de maladies infectieuses, à l'exception des reptiles comme pour la fièvre West Nile par exemple (Granwehr et coll., 2004), les communautés locales de tels organismes peuvent être décrites simplement par la loi de Preston (Preston, 1962) (voir aussi le paragraphe 2) qui relie la distribution d'abondance des espèces et la richesse spécifique locale. La deuxième communauté formée des espèces vecteurs est évidemment utilisée pour les maladies à transmission vectorielle uniquement. Comme les espèces vecteurs concernent généralement des arthropodes, et plus spécifiquement des espèces de moustiques ou des tiques, de telles communautés peuvent être modélisées à l'aide d'une loi de Fisher (Fisher et coll., 1943) (voir aussi le paragraphe 2). En utilisant ces deux lois empiriques pour les espèces de réservoirs et de vecteurs, il devient possible de modéliser la structuration de leurs communautés et d'étudier les conséquences épidémiologiques lorsqu'on augmente ou on fait varier leur richesse spécifique. L'innovation ici réside dans le fait que les abondances des espèces hôtes sont réalistes, une caractéristique qui manquait dans l'approche précédente menée par Dobson (Dobson, 2004). Afin de quantifier les taux de naissance et de décès pour chacune des espèces vectrices ou réservoirs, nous utilisons une loi allométrique (voir l'Encart 2) liant le taux de croissance d'une population avec la masse moyenne de son espèce. De même, pour quantifier la masse moyenne d'une espèce, nous utilisons ici une relation déjà expérimentée avec succès sur les communautés d'espèces aquatiques (Cohen et coll., 2003 ; Jonnsson et coll., 2005) :

$$\log(M_i) = a - b \times \log(i) \quad (1)$$

où  $i$  représente le rang de masse de l'espèce hôte. Les espèces avec les plus fortes masses corporelles (en grammes) étant les plus longévives ainsi que les moins abondantes (Begon et coll., 2007), nous avons donc ici attribué aux espèces hôtes les plus abondantes localement les plus petits rangs d'espèces.

## Encart 2 : Les relations allométriques

Les relations allométriques sont très utilisées en écologie des communautés, mais aussi dans tous les autres domaines qui nécessitent de quantifier « grossièrement » des traits d'histoire de vie de plusieurs espèces comme c'est le cas en épidémiologie des communautés. Pour la première fois postulée par D'Arcy Thompson et Cecil Murray par des travaux synthétiques sur le phénomène d'échelle en écologie, c'est Julian Huxley qui a le premier proposé le terme d'allométrie. Sous ce terme se cache le fait que la masse moyenne d'une espèce est le résultat d'un processus adaptatif relativement long et qu'elle représente un optimum obtenu sous la contrainte des différents traits d'histoire de vie. Ainsi, il est cohérent de postuler que chaque trait d'histoire de vie d'une espèce est corrélé avec la masse moyenne d'une espèce. La première relation allométrique a été montrée dans les années 1930 par Max Keliber et Samuel Brody sur le taux métabolique des mammifères, de la souris à l'éléphant. Ils ont montré que ce taux était une relation puissance d'exposant 3/4 avec la masse moyenne  $M$  d'une espèce. Ce résultat a stimulé nombre de nouvelles recherches qui ont conduit par la suite à de nouvelles relations allométriques, comme le diamètre de l'aorte des mammifères avec  $M^{3/8}$ , le taux de respiration des mammifères avec  $M^{1/4}$  ou encore la circulation de la sève dans les arbres qui affiche une relation  $M^{1/4}$ . Toutes ces relations allométriques affichent un exposant multiple de 1/4, ce qui reste aujourd'hui encore la base de presque toutes les relations allométriques. Différentes explications ont été proposées pour expliquer les raisons de l'obtention d'un exposant multiple de 1/4, sans qu'une preuve irréfutable soit aujourd'hui apportée (Enquist et coll., 2003)

Un aspect également important est que le même type de relations allométriques a été observée sur les paramètres épidémiologiques (De Leo et Dobson, 1996) et notamment sur le taux minimum de transmission pour qu'une épidémie se déclenche. Cette relation, qui dépend du type de modèle épidémique que l'on considère, prend la forme suivante :

$$b_{\min} = 2.47 \times 10^{-2} \times aM^{0.44}$$

où  $a$  représente la mortalité supplémentaire induite par le parasite et  $M$  la masse moyenne de l'espèce. Ce type de relation a par la suite été utilisé dans plusieurs études théoriques (Dobson, 2004) et a ainsi montré tout son intérêt. Son principal avantage est de pouvoir quantifier un paramètre épidémiologique clé compte tenu de l'écologie de l'espèce animale considérée. Il peut ainsi, parmi d'autres applications possibles, permettre d'identifier les espèces animales pour lesquelles le  $b_{\min}$  est relativement faible et qui, par conséquent, pourrait faciliter la propagation d'une épidémie.

### 3.1.2. Comment modéliser la transmission d'un agent pathogène dans une communauté d'espèces hôtes ?

La caractérisation d'une communauté locale d'espèces hôtes étant ainsi formalisée (voir le paragraphe 1.1), intéressons-nous maintenant à la transmission d'un agent pathogène dans ce type de communauté. Pour des raisons de simplicité, nous nous focaliserons sur la transmission d'une seule espèce de parasite dans un premier temps, et que nous modéliserons à l'aide d'un modèle mathématique classique de type *SIR* (voir le Chapitre 1) sans y introduire de mortalité due aux effets induits par le parasite. Inclure une virulence contraint à devoir analyser la dynamique d'abondance de chacune des espèces hôtes dans la communauté locale, ce qui a comme désavantage de ne pas mettre en évidence directement le rôle des caractéristiques de la communauté d'hôtes sur la transmission du pathogène.

La modélisation de la transmission du parasite dans la communauté se fait en deux étapes. Dans un premier temps, le contact entre les différents individus hôtes est effectué. Il est caractérisé par une matrice de taux de contact qui quantifie à la fois les contacts entre individus d'une même espèce hôte et entre individus d'espèces différentes ; il s'agit de la matrice de type *WAIFW* présentée dans le paragraphe 3.2. Dans un second temps, ces différents contacts ayant eu lieu dans la matrice, le processus d'infection est modélisé. Celui-ci est quantifié par la probabilité qu'à un individu hôte d'être contaminé à son tour si l'un des deux individus en contact est infecté. Il ne s'agit rien d'autre que de la susceptibilité dont nous avons discuté dans le paragraphe 3.2 précédent, et que

Richard Ostfeld et ses différents collaborateurs (LoGiudice et coll., 2003) ont nommé la compétence. Dans la suite de ce travail, nous avons opté pour attribuer à tous les individus d'une même espèce de réservoir ou de vecteur, la même valeur de susceptibilité et d'accorder aux espèces hôtes des valeurs de susceptibilité différentes et caractéristiques de chaque taxon. Nous sommes conscients que dans la réalité chaque individu hôte possède normalement sa propre susceptibilité différentielle, notamment génétique, mais il est à l'heure actuelle quasiment impossible de modéliser la transmission d'un agent pathogène sur la base d'une matrice prenant en compte des susceptibilités individuelles différentes à l'intérieur des espèces hôtes, et ce pour des raisons évidentes de capacité de calcul. Le choix de considérer des niveaux de susceptibilité spécifique représente donc une approximation qui reste correcte si la variance dans les susceptibilités intra-espèces hôtes ne dépasse pas celle attribuée aux susceptibilités inter-espèces. A la fois pour des besoins mathématiques et d'analyses, nous avons utilisé une **loi gamma tronquée** (voir la Figure 4.7) pour permettre une plus grande élasticité dans la gamme des valeurs de susceptibilité possibles.

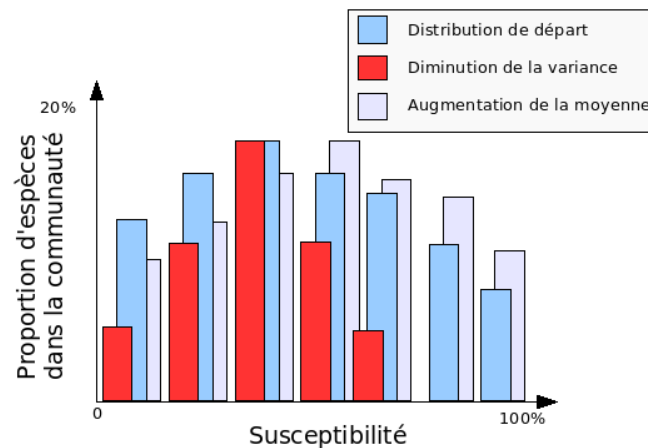


Figure 4.7. Exemples de distribution des susceptibilités dans une communauté locale. Les histogrammes en bleu représentent une distribution de départ. Les histogrammes en rouge représentent la même distribution, mais avec une variance diminuée. Enfin, les histogrammes en gris représentent la même distribution, mais pour laquelle la moyenne a été augmentée.

Le cadre théorique étant posé, passons à l'analyse des principaux résultats. Le premier paramètre étudié est le niveau de **persistance de la maladie** quantifié par la prévalence de la maladie à l'équilibre du système. Pour le calcul de ce paramètre, nous considérons uniquement les taux de naissance et de décès des différentes espèces hôtes, taux qui dépendent eux-mêmes de la relation allométrique qui les lie à la distribution des masses d'espèces. Lorsque le coefficient  $a$  précédemment défini (voir l'Equation 1) augmente, la persistance de la maladie dans la communauté tend à diminuer (voir la Figure 4.8). En effet, l'augmentation du coefficient  $a$  signifie qu'un nombre important d'espèces hôtes dans la communauté locale possède une masse corporelle élevée, et ainsi une durée de vie plus longue. Cette durée de vie des espèces hôtes plus importante va conduire à un plus long passage dans l'état immunisé (l'état  $I$  dans le modèle  $SIR$ ), et ainsi à ne pas participer à la transmission de l'agent pathogène. A l'inverse, avec l'augmentation de la valeur du coefficient  $b$  (voir l'Equation 1), le nombre d'espèces hôtes présentant une faible masse corporelle dans la communauté locale augmente, ce qui a pour effet de provoquer un renouvellement plus rapide de la population des susceptibles (l'état  $S$  dans le modèle  $SIR$ ) (voir la Figure 4.8), et ce parce que les espèces de petite taille ont, en général, un taux de reproduction plus élevé que celles de grande taille (Brown et coll., 1997). La conséquence immédiate en est à une



transmission augmentée de la circulation de l'agent pathogène auquel est offert un « **turn-over** » important d'individus susceptibles. D'un point de vue pratique, ces derniers résultats nous précisent que les communautés animales constituées de petites espèces uniquement, telles des rongeurs par exemple, montreront une tendance générale à afficher des valeurs de prévalence importantes pour les microparasites qu'ils hébergent. C'est une situation souvent rencontrée chez les espèces de rongeurs réservoirs de maladies infectieuses (Gratz, 2006), même si ce dernier résultat doit être pris avec précaution ici car nos modèles épidémiologiques considèrent un état de récupération (l'état *R* dans le modèle *SIR*) possible lorsqu'en réalité les rongeurs tendent à rester infectés (l'état *I* dans le modèle *SIR*) jusqu'à la fin de leur vie. Dans le sens contraire, les prévalences à l'équilibre observées chez les espèces d'oiseaux, de masse moyenne plus importante que celles des rongeurs, tend à être plus faible. Cette modélisation épidémiologique à l'aide de lois allométriques appliquées à un contexte de communautés d'espèces hôtes représente un premier pas vers une compréhension plus globale de la manière dont peuvent fonctionner les **foyers zoonotiques**. S'il n'existe pas encore, à ce jour, d'études comparatives permettant d'analyser les liens entre persistance d'une maladie zoonotique et « masse moyenne » de la communauté en réservoirs, il nous semble essentiel de devoir dresser ce genre de généralisation pour mieux comprendre la persistance et la propagation d'agents pathogènes d'origine animale à partir de foyers d'émergence. L'avenir devrait nous montrer de très nombreuses situations où l'amorce de transferts d'agents pathogènes vers l'Homme se réalisent dans un contexte de communautés locales où plusieurs espèces de réservoirs et/ou de vecteurs participent à provoquer les premières « étincelles » .

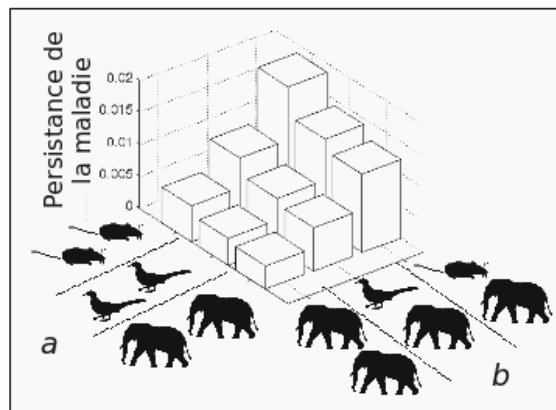


Figure 4.8. Effets de la distribution des masses sur la persistance de la maladie. Si le coefficient *a* augmente, ce qui correspond à une augmentation de la masse moyenne des espèces, l'intensité de la transmission diminue car le temps pendant lequel les individus sont immunisés est en moyenne plus élevé ; ceci est vérifié par la relation allométrique reliant la masse à la durée de vie des espèces. En revanche, une augmentation du coefficient *b*, correspondant à une augmentation de la variance dans la distribution des masses, conduit à un niveau de persistance plus élevé de la maladie car une augmentation de la variance implique un plus grand nombre d'espèces avec un renouvellement plus rapide, conduisant, en moyenne, à un temps d'immunité moins long.

Un deuxième paramètre intéressant concerne l'**intensité de la transmission** d'un agent pathogène dans une communauté locale d'hôtes. Pour ce faire, nous nous intéresserons dans la suite de l'exposé à la prévalence maximale observée de cas infectés localement, ce qui représente une estimation proche du calcul du  $R_0$  (voir le Chapitre 1, et le paragraphe 3.2 dans le présent Chapitre). En d'autres termes, l'intensité à laquelle s'opère la transmission de l'agent pathogène va être appréciée par le nombre maximal d'individus hôtes infectieux atteints au cours de l'épidémie. Nous devons ici considérer l'importance de deux facteurs : le premier concerne la distribution des fréquences de susceptibilité des différentes espèces hôtes rencontrées au sein de la communauté.

La structure de la communauté en termes de richesse et de composition spécifique sera tenue constante pour le calcul de ce facteur. Le deuxième facteur correspond à cette structure de la communauté, avec ici la distribution des susceptibilités conservée invariée.

Intéressons-nous dans un premier temps au cas d'un agent contagieux à se transmettre dans une communauté animale, et pour lequel nous considérerons dans un premier temps que tous les contacts inter-spécifiques entre les individus-hôtes sont symétriques entre eux. Les résultats qui émergent de cette étude montre que la moyenne de la distribution des fréquences de susceptibilité des espèces hôtes détermine de manière importante l'intensité de la transmission de l'agent pathogène (voir la Figure 4.9). Un deuxième résultat, bien moins intuitif que le précédent, concerne la variance de la distribution de susceptibilité des espèces hôtes au sein de la communauté, laquelle n'intervient pas sur le degré de transmission de l'agent infectieux (voir la Figure 4.9). Ainsi, si nous considérons deux communautés animales tout à fait identiques quant à leur richesse spécifique et à leur valeur de susceptibilité moyenne, la diversité des réponses immunologiques des espèces hôtes (par exemple des espèces très proches *versus* des espèces très éloignées dans leurs réponses respectives) ne semble pas affecter la transmission de la maladie. Ce dernier aspect est important à souligner car il apparaît donc que pour les **agents zoonotiques** à transmission directe, comme le sont les hantavirus par exemple (voir le Chapitre 12 plus précisément), il soit moins nécessaire d'étudier la diversité des réponses génétiques et immunologiques des différentes espèces hôtes constituant une communauté que de prendre en considération la richesse spécifique locale. Nous reviendrons sur ce dernier point dans les orientations de recherche envisageables concernant ce type de maladies animales.

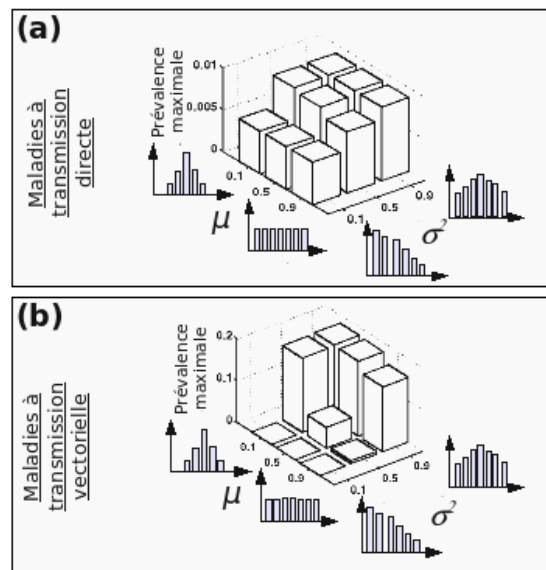


Figure 4.9. Relation entre l'intensité de la transmission de la maladie et la distribution des compétences des espèces réservoirs et vecteurs. (a) Exemple d'une maladie à transmission directe. L'augmentation de la moyenne ( $\mu$ ) conduit à une augmentation de l'intensité de transmission tandis que la variance ( $\sigma^2$ ) ne joue aucun effet. En gardant la structure de la communauté constante, l'augmentation de la variance dans la susceptibilité ne modifie pas le nombre de contacts débouchant sur une infection. (b) Maladies à transmission vectorielle et relations avec la distribution des susceptibilités des espèces de réservoirs. Comme précédemment, la moyenne de la susceptibilité augmente l'intensité de la transmission de la maladie. En revanche, l'augmentation de la variance des susceptibilités, en augmentant la fréquence d'individus faiblement susceptibles, conduit à une réduction de

l'intensité de la transmission de la maladie. Il s'agit dans ce dernier cas d'une application directe du principe de l'effet de dilution.

Si nous considérons dans un second temps les maladies à transmission vectorielle (la dengue, le paludisme ou, encore, la maladie de Lyme qui en font partie ! ), des effets similaires aux résultats précédents sont observés pour ce qui constitue la composante « communauté d'espèces vecteurs » du cycle de transmission. Les moyennes de susceptibilité des espèces de vecteurs présentes dans la communauté locale seront plus importantes dans la transmission de l'agent pathogène que la variance. Ainsi, dans une communauté d'espèces de vecteurs, la propriété d'avoir une moyenne générale de susceptibilité importante conduira à une meilleure transmission que dans le cas d'une moyenne plus faible. Prenons en compte maintenant la composante « communauté d'espèces réservoirs » . Les conséquences sont ici différentes : si la moyenne de la susceptibilité des espèces réservoirs détermine le niveau de prévalence de la maladie, la variance de susceptibilité générale intervient ici de manière prépondérante. En général, dans les communautés animales riches en espèces, les distributions de traits d'histoire de vie suivent une **distribution poissonnienne**, et l'augmentation de la variance des susceptibilités d'espèces résulte mécaniquement en un nombre important d'espèces présentant un niveau de susceptibilité faible. Une conséquence immédiate de cette variance forte de susceptibilité générale du compartiment « communauté d'espèces réservoirs » résulte dans un nombre important de vecteurs à se nourrir sur des espèces hôtes peu compétentes (voir la Figure 4.9). Il s'agit d'une illustration de ce que Richard Ostfeld et ses collaborateurs ont nommé l'effet de dilution (voir le paragraphe 3.2). Les résultats que nous exposons dans ce chapitre formalisent d'un point de vue mathématique les résultats plus empiriques obtenus précédemment. Ils permettent d'identifier des points d'ombre dans la compréhension de ce phénomène, lesquels ont fait l'objet de plusieurs débats contradictoires voire d'incompréhension parfois des travaux originels (Ostfeld et Keesing, 2000b). Nous synthétisons dans le Tableau IV.3 les principaux résultats dont nous discutons ici les détails.

| Type de transmission   | Directe                  | Vectorielle           |                         |
|--|--------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Valeurs statistiques de la susceptibilité globale de la communauté | Compartiment réservoirs* | Compartiment vecteurs | Compartiment réservoirs |
| Moyenne  | Importante               | Importante            | Importante              |
| Variance   | Faible                   | Faible                | Importante              |

Tableau IV.3. Rôle des paramètres de susceptibilité moyenne et de variance pour des communautés locales d'hôtes dans la transmission (faible à forte) d'agent pathogène à transmission directe et à transmission vectorielle. L'astérisque indique ici qu'évidemment dans le cas d'une transmission directe, nous avons à faire uniquement qu'à la communauté de réservoirs. Voir le texte pour de plus amples détails.

Ce n'est pas, en effet, la richesse spécifique en espèces réservoirs à proprement parlé, comme dans le cas de la transmission de la maladie de Lyme, qui agit sur le niveau de prévalence de l'agent pathogène chez les vecteurs, mais c'est la présence et la quantité d'espèces réservoirs faiblement susceptibles localement qui tend à diminuer l'intensité de la transmission vectorielle. Indirectement aussi, l'hétérogénéité dans les niveaux de susceptibilité des espèces réservoirs au sein de la communauté locale intervient en abaissant l'intensité de cette transmission. Dans la nature, il existe bien pour un grand nombre de communautés animales une corrélation statistique entre la richesse spécifique en réservoirs et la variance de susceptibilité, ce qui explique que cet effet de dilution ait été aussi souvent rencontré (Ostfeld et Keesing, 2000a ; Ezenwa et coll., 2006). Le travail que nous avons exposé

dans ce chapitre (voir le Tableau IV.3 pour une synthèse) souligne, à la différence des précédentes études (Ostfeld et Keesing, 2000a ; Ezenwa et coll., 2006), et à l'exception du travail novateur de Dobson (Dobson, 2004), les effets des différentes composantes d'une communauté d'organismes sur la transmission d'un agent pathogène.

Les résultats théoriques que nous avons présentés au cours de ce chapitre sont tout à fait en cohérence avec les précédentes études (Dobson, 2004), tout en les généralisant. Concernant tout d'abord les maladies à transmission directe, et donc densité-dépendante, nous avons vu qu'une augmentation de la richesse spécifique en hôtes réservoirs entraîne une recrudescence de transmission du pathogène car les taux de contacts entre individus hôtes sont eux aussi plus importants. Néanmoins, il est important de souligner ici l'effet possible d'un biais d'interprétation suivant que l'on prenne en compte le nombre d'individus infectés (incidence de la maladie) ou la proportion d'individus atteints (prévalence de la maladie), car en effet les relations entre richesse spécifique et intensité de la transmission peuvent être alors diamétralement opposées. Dans un contexte naturel, sous l'effet d'une augmentation de la richesse spécifique locale par introduction d'une espèce exogène, l'abondance en individus (hôtes) dans une communauté peut augmenter plus rapidement que le nombre d'individus infectés par un agent pathogène. Il est alors possible d'observer dans le même temps une diminution de la prévalence locale de cas infectés avec une augmentation de la richesse spécifique en hôtes réservoirs et un accroissement de l'incidence avec cette même augmentation de richesse spécifique. Tous les parasitologistes et les épidémiologistes travaillant sur les maladies animales à transmission directe connaissent bien ce problème ! La plupart des travaux de terrain s'intéressent à la prévalence (ou **séroprévalence** lorsque cela est envisageable) de cas car il est très difficile d'avoir une estimation juste du nombre d'individus infectés dans une population locale. Le calcul de la prévalence est donc une valeur par défaut, une estimation par échantillonnage, eu égard aux difficultés rencontrées, et qu'il est important de rappeler ici. D'un point de vue plus pratique, il pourrait être risqué de décider dans le cas d'une maladie zoonotique émergente dont on connaîtrait de nombreux passages à l'Homme, comme c'est le cas avec le risque de grippe aviaire lors de migrations d'espèces aviaires dans nos zones tempérées (Kilpatrick et coll., 2006), d'un relâchement du système de veille et de surveillance parce que le niveau de prévalence tend à diminuer alors que l'incidence est bel et bien en phase de croissance.

Pour ce qui est des maladies à transmission vectorielle, c'est le compartiment « communauté d'espèces vectrices » qui détermine le niveau de transmission de l'agent pathogène. Une augmentation de la richesse spécifique de la communauté de vecteurs, par invasion ou introduction accidentelle d'une espèce plus ou moins compétente, aura pour conséquence d'augmenter la transmission locale de la maladie par la voie du nombre de piqûres plus important à se faire sur les espèces de réservoirs hôtes. Ce dernier point est extrêmement important à souligner ici dans un contexte actuel d'interrogations sur les causes d'apparition de cas de fièvre catarrhale bovine (aussi connu sous le nom de Blue Tongue) en Europe du Nord (Wilson et coll., 2007), de Chikungunya en Italie (Rezza et coll., 2007) et à l'île de la Réunion (Josseran et coll., 2006), ou encore de paludisme en Corse (Armengaud et coll., 2006) pour ne citer que ces exemples. Lorsqu'une espèce de vecteur non infectée envahit ou est accidentellement introduite dans une localité, et que celle-ci présente un niveau de compétence même très faible à transmettre un pathogène qui pourrait être résident mais circuler à très bas bruit, l'apport d'individus vecteurs supplémentaires dans la communauté peut contribuer au démarrage d'une flambée épidémique. Cette dernière observation aide à expliquer pourquoi des maladies montrant un large spectre de réservoirs hôtes, comme la fièvre West Nile, affiche des **patrons épidémiques** souvent incompréhensibles d'une localité à l'autre, et *a fortiori* d'une région géographique à l'autre. Ne pas considérer les espèces de vecteurs faiblement, voire même très faiblement, susceptibles à la transmission d'un agent pathogène revient à négliger leur contribution possible dans la circulation générale. Quant aux effets d'une augmentation de la richesse spécifique en réservoirs d'une communauté locale, considérant l'existence d'une forte variabilité de susceptibilité au sein des espèces, elle aura pour conséquence de voir diminuer la prévalence de la maladie chez les espèces vectrices conformément au principe de l'effet de dilution.

Une autre caractéristique importante à prendre en compte pour les maladies vectorielles est ce que nous appelons leur capacité de dilution. Cette capacité de dilution représente la valeur limite par laquelle la prévalence de la maladie peut être diminuée à son maximum local en augmentant la variance de susceptibilité de la communauté d'espèces réservoirs. Choisissons une illustration en considérant deux communautés identiques entre elles dans leurs structures pour les compartiments vecteurs et réservoirs à la seule exception des fréquences de distribution de susceptibilités des réservoirs qui sont différentes. La première communauté affiche une variance maximale de

la susceptibilité des espèces de réservoirs (on s'attend alors à avoir un effet de dilution maximal) alors que la seconde montre une variance minimale (ici on s'attend, au contraire, à un effet de dilution minimal). La capacité de dilution représentera l'amplitude maximale possible de l'effet de dilution (entre la valeur maximale et la valeur minimale qu'il peut prendre) dans une communauté. Pour chaque communauté locale soumise à une maladie vectorielle, il sera alors possible de représenter sa capacité de dilution le long d'un gradient prenant une valeur entre 0 et l'infini (voir la Figure 4.10).

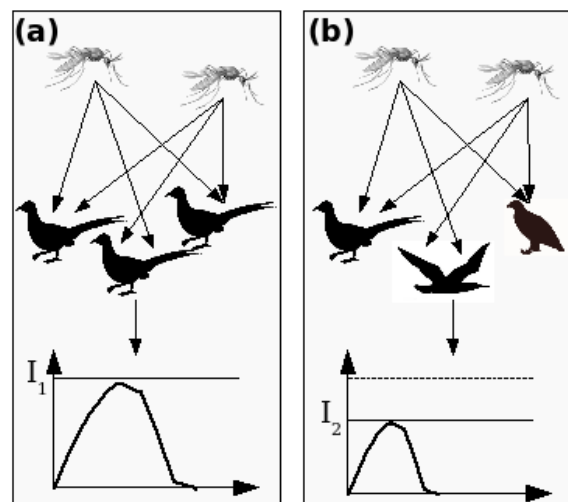


Figure 4.10. Illustration de la capacité de dilution. Considérons deux systèmes avec les mêmes structures de communautés, (a) l'un avec une variance minimale de susceptibilité des espèces réservoirs, et (b) l'autre avec une variance maximale de susceptibilité des espèces réservoirs. La capacité de dilution représente le rapport ( $I_1/I_2$ ) entre les intensités de transmission de ces deux types de systèmes.

Il est ici intéressant d'observer que l'augmentation locale de la richesse spécifique en espèces réservoirs aura pour conséquence une augmentation de la capacité de dilution ainsi qu'attendu. A l'inverse, l'augmentation locale de la richesse spécifique en espèces vecteurs aura pour effet de diminuer la valeur de capacité de dilution. Ces derniers résultats sont importants car ils montrent l'existence d'un effet antagoniste dans chaque communauté animale où a lieu une transmission vectorielle d'agent pathogène. Ce double effet pourrait nous permettre aujourd'hui d'expliquer pourquoi la fièvre West Nile, par exemple, affiche des niveaux de prévalence très hétérogènes entre localités et entre régions : les compartiments « communautés de vecteurs » et « communautés de réservoirs » agissant de manière opposée, on observe une très large gamme de réponses épidémiologiques dérivées de ces conditions initiales contrastées (voir la Figure 4.11). Aujourd'hui, un tel raisonnement pourrait être appliqué à d'autres groupes de maladies vectorielles pour lesquelles la recherche scientifique piétinne à trouver des explications rationnelles.

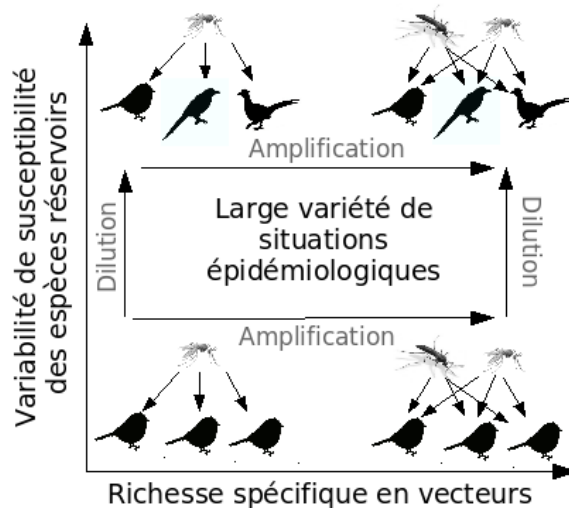


Figure 4.11. Effets antagonistes de la richesse spécifique sur les maladies vectorielles. L'augmentation de la variance de susceptibilités des espèces réservoirs augmente la dilution de l'agent pathogène tandis que l'augmentation de la richesse spécifique en vecteurs amplifie la maladie. Ces deux effets antagonistes peuvent conduire à des situations épidémiologiques extrêmement variées notamment chez les maladies avec un spectre d'hôtes large, comme le cas de la fièvre West Nile.

Dans ce paragraphe 3, nous avons analysé le jeu complexe des interactions possibles entre les communautés d'organismes et la transmission parasitaire ; la diversité des situations rencontrées dans les communautés peuvent influencer sur la circulation d'un agent pathogène, et à son tour ce même **agent étiologique** par les effets différentiels qu'il induit sur les espèces hôtes peut modifier profondément la composition de ces communautés. Mais un agent parasite ne vit jamais seul ! Bien au contraire un individu hôte, et *a fortiori* une espèce hôte, est rarement infecté par une seule espèce de parasite. Les parasites à l'intérieur de leurs hôtes forment aussi des communautés que l'on nomme plus communément des coinfections lorsqu'au moins deux espèces parasites cohabitent entre elles. Ce sont ces systèmes multi-parasites que nous allons aborder maintenant dans le paragraphe à suivre.

#### 4. Les parasites forment aussi entre eux des communautés

Agissant sur la structuration des communautés d'espèces hôtes lesquelles interviennent en retour sur les modalités de leur circulation, les agents parasitaires peuvent coexister pour constituer des communautés de parasites. Bien connu chez les macroparasites, comme les helminthes par exemple (Anderson et May, 1991), ce n'est qu'assez récemment que les communautés de microorganismes (comme celles constituées par des virus et/ou des bactéries, par exemple) ont été étudiées. La littérature scientifique actuelle abonde d'exemples d'études des communautés bactériennes, virales ou fongiques, telluriques ou aquatiques (voir le Chapitre 5 pour une revue des publications récentes sur le sujet), et depuis quelques années on voit un regain d'intérêts pour des recherches sur les communautés de microorganismes symbiotiques, commensaux ou parasites de l'Homme, ou de l'animal (Rohani et coll., 2003 ; Abu-Raddad et coll., 2006). Mais pourquoi donc s'intéresser à ces communautés microscopiques, et quels intérêts peut-il y avoir à développer ce genre de travaux scientifiques ?

L'une des premières personnalités scientifiques à s'être intéressées aux implications épidémiologiques des communautés de parasites a été le français d'origine croate Mirko Grmek, qui était historien des sciences à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes à la Sorbonne. Il s'est intéressé en particulier à l'émergence du virus responsable du SIDA dans la population humaine dans un livre intitulé « Histoire du SIDA » (Grmek, 1989). C'est dans cet ouvrage qu'il a proposé le concept de pathocénose, terme soulignant que les espèces pathogènes,

notamment affectant l'Homme, étaient interdépendantes entre elles, et constituant des communautés (d'agents responsables) de maladies. Cette terminologie n'est d'ailleurs pas sans rappeler celle de biocénose introduite par Mobius pour définir une communauté d'organismes au sens écologique. Pour Grmek, la fréquence et la distribution spatiale de chaque maladie dépendent, hormis divers facteurs endogènes et écologiques, de la fréquence et de la distribution de toutes les autres maladies, une conception qui existe aussi en écologie fondamentale (MacArthur, 1972) et en écologie quantitative (Hubbell, 2001). Cet auteur a notamment postulé, sans jamais toutefois trouver d'échos favorables à cette thèse, que la découverte de la pénicilline et le développement subséquent de l'antibiothérapie avait permis d'ouvrir des « niches écologiques » rendues disponibles par la disparition progressive des maladies d'origine bactérienne, entraînant dès lors l'émergence de maladies virales telles que le SIDA restées jusqu'alors latentes.

Nous n'entrerons pas ici dans le détail des travaux réalisés sur les communautés de parasites en général, tant la littérature est abondante sur le sujet (voir pour exemple Poulin et Morand, 2004). Nous illustrerons notre propos à l'aide de trois cas empruntés au domaine médical.

Les deux Virus Immunodéficience Humaine, VIH-1 et VIH-2 (voir aussi le Chapitre 7), responsables du Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise (SIDA) chez l'Homme, ont la particularité d'affaiblir le système immunitaire hôte, et ainsi de permettre l'entrée d'autres agents pathogènes qu'un système immunitaire efficient pourrait plus aisément combattre. En général, les personnes infectées par les virus du SIDA meurent donc d'autres causes engendrées par des infections concomitantes souvent d'ailleurs bénignes chez des sujets non sidéens (voir le Chapitre 7). Dans les régions du Monde où le VIH connaît une forte prévalence comme en Afrique centrale et de l'Est, les contaminations par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose, sont aussi plus fréquentes (Crampin et coll., 2006). Un effet assez similaire a été montré dans le cas du paludisme en Afrique. L'association entre le VIH et *Plasmodium falciparum*, le **protozoaire** principal responsable du paludisme, a pour conséquence d'augmenter la prévalence des deux parasites dans la population humaine (Abu-Raddad et coll., 2006). En effet, en plus d'exercer une **immuno-dépression** du système immunitaire hôte augmentant la susceptibilité des individus atteints par le SIDA au paludisme, la charge virale en VIH circulant chez les personnes infectées tend à augmenter lors des épisodes fébriles causés par le paludisme. Cet effet peut être expliqué par des processus immunitaires complexes que nous ne détaillerons pas dans ce chapitre, mais qui font appel à une production importante de **cytokines** engendrées lors des phases fébriles causées par le paludisme, et qui ont pour effet de stimuler la réplication virale. Les épisodes fébriles de paludisme augmentant cette charge virale, la probabilité de transmission du VIH lors d'un contact avec un individu sain se trouve augmentée. La prévalence du VIH s'élève alors dans la population. Dans cet exemple dramatique du SIDA, puisque plusieurs dizaines de millions de personnes en sont atteintes aujourd'hui, les cas de **co-infections** VIH-paludisme facilités par l'action du virus est aussi profitable à sa propre transmission.

Dans les cas de co-infections entre le paludisme et des helminthes nématodes, comme on en rencontre souvent dans les zones inter-tropicales, des mécanismes immunitaires différents de ceux impliqués dans l'association VIH-paludisme peuvent intervenir. Sans entrer dans le détail, le système immunitaire des vertébrés, dont l'Homme, est composé de deux grands types de réponse (Sompayrac, 1999). La première réponse, dite **humorale**, suffit dans 90% des situations pour éliminer un corps étranger qui se serait introduit dans l'hôte ; ce peut être une particule de pollen comme un organisme non-pathogène, et cette réponse humorale n'est pas spécifique. La seconde réponse, ou réponse **cellulaire**, est au contraire spécifique et elle est engagée pour éliminer un agent pathogène très particulier. Dans cette réponse cellulaire, au moins deux voies existent : la voie *Th1* cible les parasites **intracellulaires**, comme les virus par exemple ; la voie *Th2* concerne les parasites **extracellulaires** comme les helminthes, c'est-à-dire ce que nous connaissons plus communément comme les vers ronds (nématodes), les vers plats (douve du foie) ou encore les cestodes (vers solitaire). Ces deux voies ne sont pas tout à fait indépendantes entre-elles puisque lorsqu'un premier parasite introduit dans un hôte active la voie *Th1*, l'activation de la voie *Th2* se retrouve être diminuée, laissant donc le système immunitaire moins combatif contre les parasites extracellulaires. C'est cette situation qui est rencontrée dans le cas des co-infections Paludisme-Helminthes. Les personnes qui ont l'habitude de voyager en Afrique sub-saharienne notamment rencontrent souvent des enfants présentant des ventres ballonnés, et dont l'une des causes peut être une surcharge en vers ronds qu'ils contractent soit en avalant les oeufs ou les larves avec de la terre, soit en piétinant le sol où des larves infestantes viennent les infecter en pénétrant l'épiderme de leurs pieds. Lorsqu'un enfant est infecté par ces deux formes parasitaires, que sont le paludisme et les nématodes, leur système immunitaire sera moins

combatif à enrayer ces deux agents pathogènes, favorisant alors une augmentation de la prévalence de ces deux maladies (Nacher et coll., 2001). La réaction dans le cas de co-infections n'a pas obligatoirement que des inconvénients puisque pour le paludisme, l'infection par les vers ronds intestinaux en diminuant la réaction immunitaire contre cette maladie, permet de minimiser le nombre de cas de neuropaludisme, une forme très sévère de la maladie et qui est due à une réaction immunitaire excessive (Nacher, 2004). Une nouvelle fois, considérer les deux pathologies simultanément dans la même étude conduit à des résultats très intéressants non seulement pour une connaissance théorique mais aussi pour des aspects plus pratiques de santé publique. Malheureusement, la recherche actuelle manque de ce genre d'approches pourtant nécessaires pour réellement converger vers une épidémiologie moderne plus intégrative.

Les deux exemples précédents nous ont appris que les parasites peuvent être en compétition entre eux à l'intérieur de leurs hôtes par le biais des réactions synergiques ou antagonistes qu'ils induisent dans le système immunitaire notamment. Les agents pathogènes peuvent aussi interférer entre eux à des échelles spatio-temporelles plus larges, différentes de celle des individus-hôtes. Des conséquences peuvent aussi intervenir sur leurs dynamiques de propagation à l'échelle des populations humaines. C'est de cet aspect populationnel dont nous allons discuter dans la suite de ce paragraphe. L'exemple le mieux étudié jusqu'à maintenant, mais aussi le plus spectaculaire, concerne l'exemple des interférences dans les dynamiques de circulation des deux agents étiologiques, viral responsable de la rougeole et bactérien causant la coqueluche, dans les populations d'enfants (voir aussi le Chapitre 1). Ces deux maladies infantiles affichent des caractéristiques de circulation générale similaires (notamment la même valeur de  $R_0$ ), mais les mécanismes de transmission sont eux différents. En effet, le taux de transmission de la bactérie, responsable de la coqueluche, est trois fois plus faible que celui du virus de la rougeole, mais sa période d'infectiosité est trois fois plus longue. Néanmoins, ces différences ne permettent pas d'expliquer pourquoi des épidémies majeures sont en général observées tous les deux ans pour la rougeole et tous les quatre ans dans le cas de la coqueluche. Une solution proposée afin d'expliquer ces périodes d'épidémies de coqueluche et de rougeole chez les mêmes populations d'enfants a été d'introduire un délai de convalescence (Rohani et coll., 2003). Ainsi, le retrait des enfants atteints de rougeole qu'on isole a des conséquences surprenantes sur la dynamique de circulation de la coqueluche dont on lui retire des individus susceptibles. Alors que toutes les observations montraient que la coqueluche présentait un cycle d'épidémies à 4-5 ans et la rougeole à 2 ans, on n'en comprenait pas jusqu'à récemment les raisons d'autant que les simulations mathématiques tendaient à montrer que les deux maladies prises isolément présentaient un même cycle épidémique de période 2 ans. Ce n'est que très récemment que la modélisation mathématique sur les interférences entre la coqueluche et la rougeole a permis de comprendre les observations faites dans les cycles épidémiques de ces deux maladies (Rohani et coll., 2003). Le retrait des individus contaminés par la rougeole, en privant la coqueluche d'individus susceptibles, provoque un décalage des épidémies de coqueluche à 4 ans par manque de recrutement de susceptibles. Pour combien de maladies de telles interférences populationnelles ont-elles lieu ? Notre compréhension des maladies infectieuses, toujours développée sur une seule maladie extraite d'un contexte communautaire dans laquelle elle a évolué, n'est-elle pas à reconsidérer aujourd'hui ? Les trois exemples que nous illustrons dans ce paragraphe sont suffisamment parlants pour que nous nous interroguions à ce sujet !

## 5. Conclusions et Perspectives de recherche

Au terme de ce chapitre, nous avons discuté de l'importance d'une meilleure prise en compte d'une approche écosystémique en épidémiologie des maladies zoonotiques. Dans une telle perspective, une compréhension du fonctionnement local des interactions multi-espèces hôtes et de leurs agents parasitaires devient prioritaire. C'est cette étude globale du fonctionnement des foyers épidémiques, en considérant l'importance des communautés d'espèces de réservoirs et de vecteurs, que nous nommons « épidémiologie des communautés », à l'instar de ce qui s'est développé en écologie des communautés.

Du point de vue des espèces hôtes, un très grand nombre d'agents causatifs, microbiens, viraux ou parasitaires, sont ubiquistes et possèdent plusieurs espèces de réservoirs et/ou de vecteurs pour accomplir leur cycle biologique. Pour certains agents pathogènes, comme le virus de la vallée du Nil par exemple, des espèces d'oiseaux réservoirs ou de vecteurs différentes peuvent être impliquées localement ce qui rend la compréhension des épidémies difficiles (Gould et Fikrig, 2004). Pour d'autres agents encore, on considère souvent, par tradition mais aussi par simplicité, qu'une seule espèce de réservoir et/ou de vecteur est responsable de sa transmission



alors que des espèces hôtes sont historiquement reconnues comme être des candidats potentiels. Le travail présenté dans ce chapitre nous démontre bien que dans certaines conditions un cortège d'espèces hôtes peut être impliqué dans une transmission épidémique, et que négliger des espèces, sous prétexte d'une faible à très faible participation supposée ou avérée dans la transmission, peut être dramatique pour la compréhension des émergences de maladies. Nous retenons que pour une grande majorité des maladies zoonotiques et vectorielles, une compréhension locale, c'est-à-dire tenant compte de l'hétérogénéité des situations en termes de communautés d'espèces hôtes, doit être préconisée si l'on veut comprendre le fonctionnement des foyers épidémiques. En corollaire, il est nettement plus informatif de posséder des informations même qualitatives sur le plus grand nombre d'espèces réservoirs et vecteurs possibles, et ce pour plusieurs communautés locales, que d'obtenir des données quantitatives sur une ou deux espèces hôtes les plus compétentes dans la transmission. Ce dernier point est important à souligner car en regard de la diversité des situations éco-épidémiologiques, ce sont souvent les espèces hôtes peu intéressantes *a priori* qui pourront être responsables du déclenchement ou non d'une épidémie. De même, dans le cas accidentel d'une introduction d'un agent pathogène à transmission vectorielle ou zoonotique dans une aire géographique qui en est originellement indemne, ce pourront être des espèces réservoirs ou vecteurs, ou même parfois plusieurs de ces espèces peu compétentes, qui entraîneront une flambée épidémique.

Vu sous l'angle des agents microbiens, viraux et parasitaires, ils constituent aussi le plus souvent des communautés. Nous avons illustré trois exemples flagrants d'une nécessité en épidémiologie de mieux prendre en compte ces communautés d'agents causatifs, non seulement pour leur connaissance fondamentale mais aussi bien évidemment pour leur intérêt en santé publique. Au sein d'un même individu hôte, des co-infections d'agents pathogènes différents peuvent entraîner des réactions immunitaires très complexes pouvant expliquer dans certaines situations des complications pathologiques. Dans les populations d'hôtes, les dynamiques épidémiques d'un agent pathogène peuvent dépendre de paramètres particuliers régissant la transmission d'un second agent, comme nous l'observons pour la rougeole et la coqueluche. Les prochaines années devraient voir se multiplier les recherches sur les co-infections multiples car plus proches des réalités épidémiologiques et écologiques.

Cette épidémiologie des communautés que nous défendons ici présente aussi des aspects plus pratiques. En effet, il est imaginable de se servir de la complexité naturelle des systèmes écologiques en introduisant localement des pièges animaux, c'est-à-dire des espèces réservoirs faiblement compétentes, qui auraient la propriété de divertir les espèces de vecteurs de leurs cibles humaines. En choisissant ces leurres, les vecteurs entraîneraient une chute consécutive de la transmission de la maladie (Macdonald, 1957). Ce type de contrôle est appelé *zooprophylaxie*. Le développement de l'élevage dans les pays occidentaux, en augmentant le cheptel d'animaux à faible compétence, a eu pour conséquence zooprophylactique selon Bruce-Chwatt (1985) d'entraîner la disparition du paludisme en Europe. Cette méthode, étudiée de manière théorique sur le paludisme (Saul, 2003), est toujours aujourd'hui envisagée pour une application dans certaines régions d'Asie (Amerasinghe et Ariyasena, 1991). Bien évidemment, des études théoriques et expérimentales plus argumentées doivent être conduites car l'introduction de ces pièges animaux pourrait avoir entre autres des conséquences dramatiques pour l'environnement. Concernant les agents pathogènes et parasitaires, ne serait-il pas aussi possible de « se servir du mal pour soigner le mal », c'est-à-dire d'utiliser spécifiquement certains agents pathogènes peu virulents pour lutter contre d'autres aux conséquences plus dramatiques ? En dehors des aspects éthiques et déontologiques importants qu'elle soulève, cette pratique est cependant utilisée par les populations traditionnelles comme en Afrique de l'Est pour lutter contre le tréponème responsable de la syphilis vénérienne en se vaccinant naturellement à l'aide du tréponème responsable d'une syphilis cutanée.

L'épidémiologie des communautés n'en est encore qu'à ses balbutiements. Limitée encore aujourd'hui par une vision trop simpliste (le tryptique un agent-un vecteur-un réservoir), eu égard à la complexité des communautés naturelles, son essor dans les prochaines années devrait naître d'un rapprochement entre les spécialistes des systèmes complexes, comme notamment ceux travaillant sur les systèmes multi-agents, et les écologistes ou les biologistes évolutifs. Nous pensons en achevant la rédaction de ce chapitre avoir contribué au décloisement disciplinaire voire à avoir motivé de nouvelles passions sur un domaine de recherches et d'applications aussi vaste.

## Bibliographie

- Abu-Raddad, L.J., Patnaik, P., et Kublin, J.G. (2006).** Dual infection with hiv and malaria fuels the spread of both diseases in sub-saharan africa. *Science* **314**: 1603–1606.
- Amerasinghe, F.P., et Ariyasena, T.G. (1991).** Survey of adult mosquitoes (diptera: Culicidae) during irrigation development in the mahaweli project, srilanka. *J Med Entomol*, **28**, 387–393.
- Anderson, R.M., et May, R.M. (1986).** The invasion, persistence and spread of infectious diseases within animal and plant communities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **314**, 533–70. 5.
- Anderson, R.M., et May, R.M. (1991).** *Infectious diseases of humans: Dynamics and control*. Oxford Science Publications.
- Armengaud, A., Legros, F., Quatresous, I., Barre, H., Valayer, P., Fanton, Y., D’Ortenzio, E., et Schaffner, F. (2006).** A case of autochthonous *Plasmodium vivax* malaria, corsica, august 2006. *Euro Surveill* **11**: E061116.3.
- Begon, M., Bowers, R.G., Kadianakis, N., et Hodgkinson, D.E. (1992).** Disease and community structure: The importance of host self-regulation in a host-host-pathogen model. *The American Naturalist* **139**: 1131-1150.
- Begon, M., Townsend, C.R., et Harper, J.L. (2007).** *Ecology: From Individuals to ecosystems*. 4ème édition. Blackwell Science Publishers.
- Bell, G. (2001).** Neutral macroecology. *Science* **293**: 2413–2418.
- Bowers, R.G., et Turner, J. (1997).** Community structure and the interplay between interspecific infection and competition. *Journal of Theoretical Biology* **187**: 95–109.
- Brown, J.H., West, G.B., et Enquist, B.J. (1997).** Scaling in biology: Patterns and processes, causes and consequences. In: *Scaling in Biology* (ed. Brown, J. H., West G.B.), Santa Fe. pp. 1–24.
- Bruce-Chwatt, L.J. (1985).** *Essential Malariaology*: Second Edition. Heinemann, London.
- Cohen, J.E., Jonsson, T., et Carpenter, S.R. (2003).** Ecological community description using the food web, species abundance, and body size. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **100**: 1781-1786.
- Combes, C. (2002).** *Interactions durables : Ecologie et évolution du parasitisme*. Dunod édition, Paris.
- Crampin, A.C., Glynn, J.R., Traore, H., Yates, M.D., Mwaungulu, L., Mwenebabu, M., Chaguluka, S.D., Floyd, S., Drobniewski, F., et Fine, P.E.M. (2006).** Tuberculosis transmission attributable to close contacts and HIV status, Malawi. *Emerging Infectious Diseases* **12**: 729-735.
- Darwin, C. (1859).** *De l’origine des espèces*. Flammarion, Paris (édition française).
- De Leo, G.A., et Dobson, A.P. (1996).** Allometry and simple epidemic models for microparasites. *Nature* **379**: 720–722.
- Diamond, J. (2006).** *Effondrement : Comment les sociétés décident de leur disparition ou de leur survie*. Gallimard, Paris.
- Dobson, A.P. (2004).** Population dynamics of pathogens with multiple host species. *The American Naturalist* **164**: S64–S78.
- Dobson, A.P., et Foufopoulos, J. (2001).** Emerging infectious pathogens of wildlife. *Philosophical Transactions of the Royal Society London Série B*, **356**: 1001–1012.
- Dobson, A.P., et Hudson, P. (1986).** Parasites, disease and the structure of ecological communities. *Trends in Ecology and Evolution* **1**: 11–15.
- Elton, C.S. (1927).** *Animal Ecology*. Sidgwick and Jackson, London.
- Enquist, B.J., Economo, E.P., Huxman, T.E., Allen, A.P., Ignace, D.D., et Gillooly, J.F. (2003).** Scaling metabolism from organisms to ecosystems. *Nature* **423**: 639–642.
- Ezenwa, V.O., Godsey, M.S., King, R.J., et Guptill, S.C. (2006).** Avian diversity and West Nile virus: testing associations between biodiversity and infectious disease risk. *Proceedings of the Royal Society London, Série B*, **273**: 109-117.
- Farfán-Ale, J.A., Blitvich, B.J., Marlenee, N.L., Loroño-Pino, M.A., Puerto-Manzano, F., García-Rejón, J.E., Rosado-Paredes, E.P., Flores-Flores, L.F., Ortega-Salazar, A., Chávez-Medina, J., Cremieux-Grimaldi, J.C., Correa-Morales, F., Hernández-Gaona, G., Méndez-Galván, J.F., et Beaty, B.J. (2006).** Antibodies to west nile virus in asymptomatic mammals, birds, and reptiles in the yucatan peninsula of mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **74**: 908-914.
- Fisher, R.A., Corbet, A.S., et Williams, C.B. (1943).** The relation between the number of species and the number

- of individuals in a random sample of an animal population. *Journal of Animal Ecology* **12**: 42–58.
- Forbes, S.A. (1887)**. The lake as a microcosm. *Bulletin of the Scientific Association*, pp. 77–87.
- Freier, J.E., et Rosen, L. (1987)**. Vertical transmission of dengue viruses by mosquitoes of the aedes scutellaris group. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **37**: 640-647.
- Gould, L. H., et Fikrig, E. (2004)**. West Nile virus: a growing concern? *Journal of Clinical Investigation* **113**: 1102-1107.
- Granwehr, B.P., Lillibridge, K.M., Higgs, S., Mason, P.W., Aronson, J.F., Campbell, G.A., et Barrett, A.D.T. (2004)**. West Nile virus: where are we now? *The Lancet Infectious Diseases* **4**: 547–56.
- Gratz, N. (2006)**. *Vector- and Rodent-borne Diseases in Europe and North America: Distribution, Public Health Burden and Control*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Grmek, M. (1989)**. *Histoire du SIDA (History of AIDS)*. Payot Editions, Paris.
- Holt, R.D., et Pickering, J. (1985)**. Infectious disease and species coexistence: a model of Lotka-Volterra form. *The American Naturalist* **126**: 196–211.
- Hubbell, S.P. (2001)**. *The unified neutral theory of biodiversity and biogeography*. Princeton University Press, Princeton.
- Hudson, P.J., Dobson, A.P., et Lafferty, K.D. (2006)**. Is a healthy ecosystem one that is rich in parasites? *Trends in Ecology and Evolution* **21**: 381–385.
- Jonsson, T., Cohen, J.E., et Carpenter, S.R. (2005)**. Food webs, body size and species abundance in ecological community description. In *Advances in Ecological Research* (36). *Food webs: From connectivity to energetics* (ed. Caswell, H.). Elsevier Academic Press, pp. 2-136.
- Josseran, L., Paquet, C., Zehgnoun, A., Caillere, N., Tertre, A.L., Solet, J.L., et Ledrans, M. (2006)**. Chikungunya disease outbreak, reunion island. *Emerging Infectious Diseases*, **12**: 1994-1995.
- Kilpatrick, A.M., Chmura, A.A., Gibbons, D.W., Fleisher, R.C., Marra, P.P., et Daszak, P. (2006)**. Predicting the global spread of H5N1 avian influenza. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **103**: 19368-19373.
- Lafferty, K.D., Dobson, A.P., et Kuris, A.M. (2006)**. Parasites dominate food web links. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **103**: 11211–11216.
- Lederberg, J. (2000)**. Infectious History. *Science* **288**: 287-293
- LoGiudice, K., Ostfeld, R.S., Schmidt, K.A., et Keesing, F. (2003)**. The ecology of infectious disease: effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **100**: 567–571.
- MacArthur, R. (1972)**. *Geographical ecology: Patterns in the distribution of species*. Princeton University Press, Princeton.
- MacArthur, R.H., et Wilson, E.O. (2001)**. *The Theory of Island Biogeography*. Princeton University Press, Princeton.
- Macdonald, G. (1957)**. *The epidemiology and control of malaria*. Oxford University Press, Oxford.
- May, R.M. (1974a)**. Biological populations with nonoverlapping generations: stable points, stable cycles, and chaos. *Science* **186**: 645-647.
- May, R.M. (1974b)**. *Stability and complexity in model ecosystems*. Princeton University Press, Princeton.
- May, R.M. (1975)**. Patterns of species abundance and diversity. In: *Ecology and Evolution of Communities* (ed. Cody, M., et Diamond, J.M.). Harvard University Press, pp. 81–120.
- McCallum, H., Barlow, N., et Hone, J. (2001)**. How should pathogen transmission be modelled? *Trends in Ecology and Evolution* **16**: 295–300.
- Millenium Ecosystem Assessment (2005)**. Ecosystem and human well-being: Biodiversity synthesis. Site Internet à <http://www.millenniumassessment.org/en/index.aspx>
- Mitchell, C.E., et Power, A.G. (2003)**. Release of invasive plants from fungal and viral pathogens. *Nature* **421**: 625–627.
- Morand, S., et Gonzalez, E.A. (1997)**. Is parasitism a missing ingredient in model ecosystems? *Ecological Modelling* **95**: 61-74.
- Myers, N., Mittermeier, R.A., Mittermeier, C.G., da Fonseca, G.A., et Kent, J. (2000)**. Biodiversity hotspots for conservation priorities. *Nature* **403**: 853–858.
- Nacher, M. (2004)**. Interactions between worm infections and malaria. *Clinical Review in Allergy and*

*Immunology* 26: 85–92.

- Nacher, M., Singhasivanon, P., Silachamroon, U., Treeprasertsu, S., Krudsood, S., Gay, F., Mazier, D., et Looareesuwan, S. (2001).** Association of helminth infections with increased gametocyte carriage during mild falciparum malaria in thailand. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 65: 644–647.
- Odum, E. (1971).** *Fundamentals of Ecology*. Saunders, Washington D.C.
- Ostfeld, R.S., et Keesing, F. (2000a).** Biodiversity and disease risk : The case of lyme disease. *Conservation Biology* 14: 722–728.
- Ostfeld, R.S., et Keesing, F. (2000b).** The function of biodiversity in the ecology of vector-borne zoonotic diseases. *Canadian Journal of Zoology* 78: 2061–2078.
- Pimm, S.L. (2002).** *Food webs*. University of Chicago Press, Chicago.
- Poulin, R., et Morand, S. (2004).** *The parasite biodiversity*. Smithsonian Institution Press, Washington.
- Prenter, J., MacNei C., Dick, J.T.A., et Dunn, A.M. (2004).** Roles of parasites in animal invasions. *Trends in Ecology and Evolution* 19: 385–390.
- Preston, F.W. (1948).** The commonness, and rarity, of species. *Ecology* 29: 254–283.
- Preston, F.W. (1962).** The canonical distribution of commonness and rarity: Part I. *Ecology* 43: 185–215.
- Putman, R.J. (1994).** *Community Ecology*. Springer Verlag, New-York.
- Ray, T.S. (1995).** An evolutionary approach to synthetic biology: Zen and the art of creating life. In: *Artificial Life, an overview* (ed. Langton, C.G.). The Massachusetts Institute of Technology Press. pp. 195–226.
- Rezza, G., Nicoletti, L., Angelini, R., Romi, R., Finarelli, A.C., Panning, M., Cordioli, P., Fortuna, C., Boros, S., Magurano, F., Silvi, G., Angelini, P., Dottori, M., Ciufolini, M.G., Majori, G.C., Cassone, A., et study group C.H.I.K.V. (2007).** Infection with chikungunya virus in italy: an outbreak in a temperate region. *The Lancet* 370: 1840–1846.
- Rohani, P., Green, C., Mantilla-Beniers, N., et Grenfell, B.T. (2003).** Ecological interference between fatal diseases. *Nature* 422: 885–888.
- Rudolf, V.H.W., et Antonovics, J. (2005).** Species coexistence and pathogens with frequency-dependent transmission. *The American Naturalist* 166: 112–118.
- Saul, A. (2003).** Zooprophylaxis or zoopotentiality: the outcome of introducing animals on vector transmission is highly dependent on the mosquito mortality while searching. *Malaria Journal* 2. article no 32.
- Schmidt, K.A., et Ostfeld, R.S. (2001).** Biodiversity and the dilution effect in disease ecology. *Ecology* 3: 609–619.
- Sompayrac, L. (1999).** *How the immune system works ?* Blackwell Science Ltd., New-York.
- Stachowicz, J., Bruno, J., et Duffy, J.E. (2007).** Understanding the effects of marine biodiversity on communities and ecosystems. *Annual Review of Ecology, Evolution and Systematics* 38: 739–766.
- Taylor, L.H., Latham, S.M., et Woolhouse, M.E. (2001).** Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society London, Série B*, 356: 983–989.
- Thomas, F., Renaud, F., et Guégan, J.-F. (2005).** *Parasitism and Ecosystems*. Oxford University Press, Oxford.
- Tilman, D. (1982).** *Resource Competition and Community Structure, Monographs in Population Biology*. Princeton University Press, Princeton.
- Toft, C.A. (1986).** Communities of parasites with parasitic life-styles. In: *Community Ecology* (ed. Diamond, J.M., et Case, T.J.), Harper and Row, New York. pp. 445–463.
- Tokeshi, M. (1998).** *Species Coexistence: Ecological and Evolutionary Perspectives*. Blackwell Science Ltd., London.
- Tompkins, D.M., Greenman, J., Robertson, P., et Hudson, P. (2000).** The role of shared parasites in the exclusion of wildlife hosts: *Heterakis gallinarum* in the ring-necked pheasant and the grey partridge. *Journal of Animal Ecology* 69: 829–841.
- Wilson, A., Carpenter, S., Gloster, J., et Mellor, P. (2007).** Re-emergence of bluetongue in northern Europe in 2007. *Veterinary Research* 161: 487–489.
- Woolhouse, M.E., Haydon, D., et Antia, R. (2005).** Emerging pathogens: the epidemiology and evolution of species jumps. *Trends in Ecology and Evolution* 20: 238–244.
- Woolhouse, M.E., Taylor, L.H., et Haydon, D.T. (2001).** Population biology of multihost pathogens. *Science* 292: 1109–1112.
- Zhu, Y., Chen, H., Fan, J., Wang, Y., Li, Y., Chen, J., Fan, J., Yang, S., Hu, L., Leungk, H., Mewk, T.W.,**

Tengk, P.S., Wangk, Z., et Mundtk, C.C. (2000). Genetic diversity and disease control in rice. *Nature* 4067: 718-722.

## A retenir

- Les parasites influent sur la structure des communautés d'espèces animales
- Les communautés d'espèces animales influent en retour sur la transmission des parasites
- L'organisation et l'hétérogénéité spatiale des communautés locales d'espèces hôtes (vecteurs et/ou réservoirs) peut avoir des incidences importantes sur la transmission des agents pathogènes ou parasites.
- Les agents pathogènes et parasitaires constituent aussi des communautés chez leurs hôtes, et ce sont aujourd'hui ces systèmes multi-espèces qu'il faut comprendre car cette connaissance a des implications importantes en santé publique.
- Pour comprendre la transmission locale d'un agent pathogène ou parasitaire dont le cycle est à multi-espèces hôtes, il est important d'avoir une connaissance qualitative sur le maximum d'espèces de vecteurs et /ou de réservoirs possibles que de se contenter d'obtenir une information quantitative très précise sur l'espèce de vecteur et/ou de réservoir la plus impliquée dans la transmission.

## Questions de discussion

- Pourquoi est-il important de mieux prendre en compte toutes les composantes d'un système écologique naturel pour expliquer et rendre compte de la transmission d'un agent pathogène émergent ?
- Quelles peuvent être les conséquences d'une diminution de la diversité biologique sur Terre sur la transmission d'agents pathogènes d'origine animale à l'espèce humaine ?
- Inversement, comment peut-on mieux utiliser la diversité biologique, et toutes ses composantes, pour contrôler la transmission de certains agents pathogènes ou parasitaires ?
- Un écosystème en bonne santé est-il un écosystème sans parasites ?

## Lectures pour aller plus loin

- Real, L. A., et Brown, J. H. (editors) (1991). *Foundations of Ecology: Classic papers with commentaries*. The University of Chicago Press, Chicago.
- Grenfell, B. T., et Dobson, A. P. (editors) (1995). *Ecology of infectious diseases in natural populations*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Collinge, S. K., et Ray, C. (editors) (2006). *Disease ecology: community structure and pathogens dynamics*. Oxford University Press, Oxford.

## Glossaire

**Agent étiologique** : Agent infectieux ou parasitaire responsable d'une maladie.

**Approche hypothético-déductive** : Fondement de la démarche en recherche scientifique. Une question scientifique doit être posée en terme d'hypothèses, que les méthodes scientifiques permettent ensuite de réfuter ou non.

**Biogéographie** : Discipline étudiant la répartition géographique des communautés d'organismes

**Capacité de charge** : Abondance maximale d'une espèce que l'environnement peut supporter.

**Cellulaire (réponse)** : Réponse immunitaire spécifique déclenchée contre un parasite en particulier.

**Co-infection** : Infection par deux ou plusieurs parasites au sein d'un même hôte.

**Compétence** : Probabilité d'un hôte non immunisé de devenir infectieux après un contact avec un individu infectieux.

**Composition spécifique** : Espèces présentes dans une communauté

**Connectivité** : Estimation pondérée du nombre de liens présents dans un réseau trophique.

**Cytokine** : Substance permettant la communication entre les cellules du système immunitaire.

**Décomposeur** : Espèce située au plus bas niveau hiérarchique des réseaux trophiques

**Distribution multinomiale à somme nulle** : Cas général comprenant les distributions log-normales et géométriques.

**Distribution poissonnienne** : Distribution courante en statistique, notamment sur les événements rares.

**Dynamique transitoire** : Dynamique avant l'état d'équilibre.

**Espèce exogène** : Espèce provenant d'une autre aire géographique que son emplacement actuel.

**Espèce invasive** : Espèce ayant un taux de croissance important risquant de supplanter les espèces présentes dans la communauté.

**Extracellulaire (parasite)** : Classification arbitraire de tous les parasites qui ne rentrent pas à l'intérieur des cellules de l'hôte (helminthes et autres macroparasites).

**Foyer zoonotique** : Zone géographique où la maladie animale circule de façon intense.

**Humorale (réponse)** : Réponse immunitaire générale déclenchée dès les premières phases de la colonisation de l'hôte par un parasite. Suffit dans 90% des infections.

**Immuno-dépression** : Diminution générale du système immunitaire de l'hôte, entraînant une combativité moins importante face aux parasites.

**Interaction durable** : Equilibre dynamique résultant des interactions hôte-parasite.

**Intracellulaire (parasite)** : Classification arbitraire de tous les parasites qui rentrent à l'intérieur des cellules de l'hôte (virus).

**Loi gamma tronquée** : Loi de probabilité bornée entre deux valeurs incluant notamment les lois exponentielles et la loi du  $\chi^2$ , ce qui en fait une loi de probabilité permettant de modéliser un grand nombre de phénomènes.

**Loi normale** : Loi statistique très fréquemment rencontrée, notamment en biologie où les phénomènes sont sous l'influence de nombreux facteurs (voir Théorème central limite).

**Matrice de communauté** : Matrice contenant les coefficients de compétition entre les espèces au sein d'une communauté.

**Modèle en niche** : Modèle de construction de réseaux trophiques basé sur l'association pour chaque espèce d'une valeur de niches. Les espèces sont ensuite reliées entre elles par différentes règles d'assemblage entre valeur de niche.

**Parasite généraliste** : Espèce de parasite étant adapté à plusieurs espèces hôtes.

**Parasite spécialiste** : Espèce de parasite étant adapté à une seule espèce hôte.

**Parasitisme** : Mode de vie de plusieurs espèces d'organismes nécessitant l'exploitation de ressources chez un hôte.

**Parasitose** : Maladie due à un parasite.

**Patron épidémique** : Type de dynamique de la maladie (endémique, épidémique, sporadique, etc...)

**Persistance de la maladie** : Dynamique de la maladie à l'état d'équilibre. Etat proche de l'état endémique.

**Protozoaire** : Organisme unicellulaire eucaryote.

**Relation hétérotrophique** : Interaction entre une espèce « dominante » et une espèce « dominée » nécessaire pour la survie de l'espèce « dominante ». Par exemple : Relation proie-prédateur ou parasitisme.

**Réseau trophique** : Réseau hiérarchique des interactions entre espèces (voir aussi Matrice de communauté).

**Résilience** : Capacité d'un écosystème à retrouver son état initial après une perturbation.

**Séroprévalence (d'une maladie)** : Proportion d'individus montrant des anticorps au pathogène considéré, autrement dit ayant été infecté au cours de sa vie

**Spectre d'espèces hôtes** : Nombre d'espèces hôtes pouvant transmettre un parasite.

**Structure de communauté** : Ensemble des caractéristiques intrinsèques d'une communauté, telles que sa richesse spécifique et sa composition spécifique.

**Superprédateur** : Espèce située au plus haut niveau hiérarchique des réseaux trophiques

**Symbiose** : Interaction entre deux espèces durable à bénéfices réciproques (dans son sens général)

**Symétrique (contact)** : Les contacts sont identiques de l'espèce  $i$  sur l'espèce  $j$  et de l'espèce  $j$  sur l'espèce  $i$ .

**Système limnique** : Système fermé aquatique, tels que les lacs ou les étangs par exemple.

**Taux d'immigration** : Taux d'apport de nouveaux individus dans une communauté.

**Taux de contact** : Fréquence de contacts par unité de temps entre deux individus

**Théorème central limite** : Théorème statistique montrant qu'un phénomène, mesuré par une variable aléatoire, suit toujours une loi normale si ce phénomène est sous l'influence de plusieurs facteurs.

**Transmission verticale** : Transmission du parasite d'un parent à l'enfant.

**Turn-over d'une espèce** : Taux de renouvellement d'une espèce.

**Zoonotique (maladie/agent)** : Maladie causée par un agent dont le réservoir naturel est animal, mais qui peut atteindre l'espèce humaine, de façon sporadique ou non.

# Annexe H

FRANC A., PEYRARD N. & ROCHE B (2008) Propagation des agents pathogènes dans les réseaux. *In* Introduction à l'épidémiologie quantitative des maladies infectieuses et parasitaires. Sous presse





# Chapitre 3 : Propagation d'agent pathogènes dans les réseaux

*Alain Franc, Nathalie Peyrard, Benjamin Roche*

## Introduction

La propagation d'une maladie infectieuse au sein d'une population d'hôtes peut être assimilée à la propagation d'une information (un agent pathogène) dans un réseau (les hôtes connectés par contagion potentielle). Dans ce chapitre, nous montrons en quoi cette approche de modélisation assez théorique permet de mieux comprendre certaines règles de propagation d'une maladie, et de mieux concevoir des stratégies de lutte ou d'endiguement.

Ce chapitre s'articule autour des paragraphes suivants :

- la généralité de l'approche de modélisation des réseaux de composants en interactions via la théorie des graphes, et présentons quelques éléments de cette théorie.
- les différents types de modèles épidémiologiques sur graphes
- Comme les solutions exactes et analytiques sont en général inconnues, des approximations sont présentées
- Et le chapitre se termine par plusieurs études de cas, en privilégiant à chaque fois une échelle donnée, de réseaux très locaux à des modélisations de pandémies à l'échelle de la Terre entière, en mettant un accent particulier sur les conséquences quant aux moyens de lutte..

Cette approche permet de connecter naturellement l'épidémiologie à de nombreuses autres disciplines scientifiques, partageant les mêmes outils, sur des objets différents. Le fonctionnement de nombreux systèmes naturels ou créés par l'homme repose en effet sur des réseaux de composants en interactions. La notion de métapopulation formalise ainsi un réseau de populations connectées par migrations. Cette approche permet une passerelle naturelle entre épidémiologie et écologie des populations et communautés.

# 1. Généralités sur les graphes

## 1.1 Quelques exemples de réseaux formalisant des systèmes naturels ou d'ingénierie

La notion de réseau à la base des graphes se retrouve dans une très grande variété de domaines d'applications. Ce chapitre a pour objet les réseaux d'interactions hôtes parasites, mais le formalisme utilisé, ainsi que les outils et méthodes, ont une portée bien plus large. La théorie se renforce et se diversifie suite à l'apport de ces nombreux domaines d'applications. En biologie, la proximité est immédiate avec les réseaux trophiques en écologie des communautés, et les notions de métapopulation ou métacommunauté. Une application assez bien étudiée regroupe les modèles de dynamique forestière, où un arbre croit, meurt, se reproduit en fonction de son environnement biotique. Elle est conceptuellement simple à comprendre avec l'émergence du rôle des réseaux en biologie moléculaire : réseaux de gènes ou chimie cellulaire comme réseaux de protéines. Au-delà de la biologie, la notion de réseau, et son utilisation et modélisation, est extrêmement courante et classique pour ce qui concerne les réseaux de communication (téléphone, internet, world wide web), ou de transport (énergie, circulation, etc. ...).

Pour chacun de ces domaines, il est possible de schématiser le réseau en un objet mathématique très simple, appelé graphe. Un graphe est la donnée de deux objets : une liste de noeuds, et une liste de liens. Un nœud schématise un lieu où un processus a lieu (un hôte pour une infection, un habitat pour une plante, un gène et son expression, par exemple). Un lien est la donnée de deux noeuds : un nœud de départ, et un nœud d'arrivée. Il schématise un chemin que peut emprunter une information, ou une entité, entre deux noeuds : chemins d'infection en parasitisme, chemins de dispersion en écologie végétale, lignes de transport d'énergie, par exemple). Il est frappant qu'une notion aussi simple ait une pertinence aussi large, et que le même formalisme puisse produire des résultats pertinents dans des domaines aussi variés. Dans la suite de ce chapitre, nous nous focaliserons sur le cas où un nœud est un hôte, et un lien un chemin possible d'infection.

## 1.2 Quelques éléments de la théorie des graphes

Un *graphe* est un objet mathématique très simple, qui permet de formaliser les migrations des agents infectieux entre hôtes. Un agent infectieux se déplace entre deux hôtes, qui sont dans un premier temps supposés fixes. Le déplacement est décrit par  $(i)$  les hôtes  $(ii)$  un chemin entre les deux hôtes. C'est une simplification épurée de cette 'réalité' que formalise un graphe. Formellement, c'est la donnée de deux informations :

- un ensemble de sites, appelés *noeuds*
- un ensemble de *liens* entre les noeuds.

Si  $V$  est l'ensemble des sites (la lettre  $V$  vient de « vertex » en anglais), les liens du graphe sont décrits par un ensemble de paires  $(i,j)$  où  $i$  et  $j$  sont des éléments de  $V$ . L'ensemble des liens est noté  $E$  (la lettre  $E$  vient de « edge » en anglais). On note alors pour le graphe, qui est la liste des noeuds et des liens :  $G=(V,E)$ .

En épidémiologie, un noeud peut représenter un hôte, et un lien, le fait que l'agent infectieux peut se transmettre directement entre les hôtes  $i$  et  $j$ . Dans cette approche élémentaire, les liens sont réversibles : si  $(i,j)$  est un lien, alors  $(j,i)$  est également un lien. Cette propriété n'est pas obligatoire dans la définition générale d'un graphe.

On appelle *chemin* sur un graphe une suite de noeuds dont chacun est relié au suivant par un lien. Il s'agit d'une suite de liens que l'on peut emprunter sur le graphe en choisissant en chaque noeud un lien parmi ceux qui en partent, et ainsi de suite. Un *cycle* est un chemin qui revient à son point de départ. Si, par exemple,  $(a,b)$ ,  $(b,c)$ ,  $(c,d)$  et  $(c,a)$  sont des liens,  $(a,b,c,d)$  est un chemin, et  $(a,b,c,a)$  est un cycle.

Un site peut être relié à zéro, un ou plusieurs autres sites par des liens. C'est une notion importante en épidémiologie : un site isolé (aucun lien) ne sera jamais contaminé, si les liens représentent les chemins possibles des agents infectieux entre hôtes. De même, plus le nombre de sites auxquels un site est relié est important, plus le risque qu'il soit infecté sera grand. Cette caractéristique est importante pour bien d'autres applications également, et elle est formalisée sous le nom de degré : on appelle *degré* d'un noeud le nombre de noeuds du graphes auxquels il est directement relié par un lien.

Si trois hôtes sont reliés deux à deux, par exemple trois noeuds  $\{a,b,c\}$  avec les liens  $(a,b)$ ,  $(b,c)$  et  $(a,c)$ , alors le cycle  $(a,b,c,a)$  est un chemin. Si un agent infectieux part de  $a$ , il reviendra rapidement en  $a$ , déjà infecté. Sa contribution à l'infection de l'ensemble de la population sera moins forte, à nombre de liens égaux : les liens sur un triangle sont redondants. Cette propriété, importante, a été formalisée sous le nom de *coefficient d'agrégation* : le coefficient d'agrégation est la fraction des triplets  $(a,b,c)$  qui sont des chemins qui en fait sont des triangles, à savoir tels que  $(a,c)$  est également un chemin. Dans le décompte, il convient de faire attention à ce que l'on peut associer trois triangles :  $(a,b,c,a)$ ,  $(b,c,a,b)$  et  $(c,a,b,c)$  à chaque triplet  $(a,b,c)$ . Un fort coefficient d'agrégation, toutes choses égales par ailleurs sera un indice d'un diffusion plus faible de la maladie, car l'agent infectieux peut plus facilement emprunter des chemins redondants.

Un graphe est dit *connexe* si deux sites quelconques sont toujours reliés par un chemin. On se donne une paire de noeuds  $\{a,b\}$ , non nécessairement reliés par un lien. Ils sont reliés par un chemin. On note  $C_{ab}$  un tel chemin, et  $l(C)$  sa longueur (le nombre d'étapes pour aller de  $a$  à  $b$ ). Il peut exister plusieurs chemins  $C_1, \dots, C_n$  pour aller de  $a$  à  $b$ . On les énumère tous, et on note  $l(i)$  la longueur du  $i^{\text{ème}}$  chemin. On appelle *distance* entre  $a$  et  $b$ , et on note  $d(a,b)$ , la longueur du plus court des chemins  $C_i$ . Ainsi, à chaque paire  $\{a,b\}$  on sait associer sa distance. Si on prend toutes les paires (il y en a  $C_n^2 = n(n-1)/2$ ), on a  $n(n-1)/2$  distances. Le diamètre  $D$  du graphe est la plus grande de ces distances. Cela signifie que, pour toute paire  $\{a,b\}$ , il existe toujours un chemin de longueur inférieure au diamètre du graphe qui les relie. C'est une notion importante en épidémiologie : on conçoit que le diamètre est un indice de la facilité de propagation au sein de la population : plus le diamètre est petit, plus l'agent infectieux peut se déplacer facilement en un temps raisonnable entre tous les hôtes.

### 1.3 Les principaux types de graphe

Les caractéristiques géométriques de degré, agrégation et diamètre permettent de classer les graphes en certaines catégories, assez courantes dans la description et formalisation de réseaux naturels. Elles sont succinctement rappelées ici. Il est important de bien distinguer les graphes à géométrie abstraite, où les noeuds ne sont pas inscrits dans un espace géométrique (par

exemple, l'espace ambiant), et les graphes où les sites ou noeuds sont inscrits dans un système de coordonnées d'un espace ambiant souvent euclidien.

**Graphes réguliers :** Un graphe régulier est un graphe où les voisins sont les sites proches sur une maille régulière. Ces graphes sont souvent inscrits dans un espace ambiant, où le voisinage signifie un voisinage géométrique (sur un cercle, une ligne, un damier, ..). Sur un cercle par exemple, les voisins d'un site sont ceux qui sont avant et après (deux voisins). Sur un damier (dimension 2), les sites voisins sont les sites au nord, au sud, à l'est et à l'ouest du site choisi. Si  $n$  est la taille du graphe (nombre de noeuds), le diamètre d'un tel graphe varie selon une puissance de  $n$ , reliée à la dimension  $d$  de l'espace ambiant, en général de la forme  $n^{1/d}$ . Il existe des graphes particuliers, non réguliers, appelés *small world*, où le diamètre croît bien plus lentement avec  $n$  que selon une telle loi de puissance.

**Graphes aléatoires :** Un graphe aléatoire est un graphe où chaque lien potentiel reliant deux noeuds est réalisé avec une probabilité  $p$  (identique pour chaque lien). La loi de distribution des degrés est alors une loi de Poisson. Ces graphes sont en général peu rencontrés dans les réseaux réels, où les liens entre noeuds ne sont pas construits aléatoirement. Ce sont en revanche ceux où les calculs analytiques et les résultats rigoureux sont les plus nombreux. Il est courant d'étudier une propriété sur un graphe aléatoire, et d'étudier ensuite sa robustesse pour d'autres graphes, non aléatoires. Ces graphes sont également connus sous le nom de graphes de Erdős-Rényi, du nom de deux mathématiciens hongrois qui les ont particulièrement étudiés. Réf : Ballobas

**Graphes bipartites :** Un graphe bipartite est un graphe où il est possible de partager les noeuds en deux ensembles disjoints  $H$  et  $P$  (on dit qu'ils forment une partition de  $V$ , de telle façon que tous les liens soient entre  $H$  et  $P$  : il n'existe aucun lien au sein de  $H$  ou au sein de  $P$ ). Un exemple simple est un graphe où un noeud est un hôte ou un parasite, et un lien un lien de parasitisme. Si on exclue l'hyperparasitisme, il n'y a pas de lien de parasitisme au sein des hôtes ou au sein des parasites.

**Graphe « small world » :** Un graphe dit « small world » est un graphe particulier de grande taille et de petit diamètre. Ces graphes sont non intuitifs car ils peuvent être de degré faible. Plusieurs graphes schématisant des réseaux biologiques ou sociaux ont été reconnus comme de type 'small world', comme par exemple (c'est un exemple historique) un graphe d'interaction entre acteurs de cinémas, où deux acteurs sont reliés par un lien s'ils ont joué ensemble dans un même film au moins une fois.

## 2. Modélisation de processus épidémiques sur réseau

Une épidémie peut être modélisée comme un processus, ou une propagation, sur un graphe. Aussi, nous décrivons maintenant des grandes familles de modèles mathématiques de processus de propagation sur graphe. Dans ces modèles, les hôtes et les interactions entre hôtes sont représentés explicitement. Lorsqu'un agent infectieux se propage d'un hôte vers un autre, on parle de *propagation par contact*. Depuis un site  $a$  du graphe, l'agent infectieux ne peut atteindre directement que les hôtes qui sont reliés par un lien à  $a$ . Ainsi les modèles mathématiques de propagation sur réseau sont caractérisés par des transitions locales : l'évolution de l'état d'un site entre deux pas de temps ne dépend que de l'état initial du site et

de ses voisins. Par contre, l'itération de la règle de propagation va créer rapidement des corrélations au-delà des plus proches voisins.

Ces modèles sont *non linéaires* et sont donc plus difficile à analyser que les modèles non spatiaux ou non structurés décrits dans le chapitre 1. Cependant, les modèles sur réseau trouvent tout leur intérêt dès que les contacts dans la population sont hétérogènes, que la population est hétérogène (âge, genre, ...) ou encore si l'on observe des agrégats de cas au cours de la propagation d'une maladie (effets foyers par exemple).

Les modèles de processus sur réseau peuvent être classés en deux groupes selon qu'ils sont déterministes ou stochastiques. Un modèle déterministe représente un comportement moyen, à un état initial est associé une unique courbe d'évolution de l'incidence de la maladie au cours du temps. A l'inverse, dans le cas d'un modèle stochastique, pour un état initial de la population, plusieurs évolutions sont possibles, qui représentent la variabilité observable autour de la moyenne. Nous décrivons ces deux approches ainsi que les méthodes d'analyse des modèles. Nous illustrons ensuite l'apport des modèles spatialement explicites pour la compréhension des interactions entre réseau et dynamiques épidémiques.

## 2.1 Modèles déterministes sur réseau

Dans un modèle de propagation par contact déterministe, chaque nœud du graphe est dans un des états possibles (par exemple Sain, Infectieux ou Retiré). La dynamique du processus est décrite par un système d'équations différentielles où les variables sont le nombre d'hôtes dans chaque état (S, I, R), ainsi que le nombre de paires de sites voisins dans chaque état possible (SS, SI, SR, ...).

Les interactions au-delà des paires sont approchées. Ces modèles sont appelés modèles à corrélation (e.g., Keeling, 1999). Deux caractéristiques importantes de ces modèles sont le taux de transmission (entre deux individus en contact) et le taux de reproduction  $R_0$  : le nombre moyen de cas secondaires produit par un hôte infectieux dans une population totalement susceptible. Ces deux paramètres sont liés, mais de manière moins simple que dans le cas non spatial : un individu peut avoir un  $R_0$  élevé soit parce que le taux de transmission est élevé soit parce qu'il a un degré élevé. En dessous d'une valeur critique du taux de transmission : il y a extinction de la maladie alors qu'au dessus la maladie atteint toujours une proportion significative de la population. Il existe un pont entre ces modèles et les modèles non spatiaux ou non structurés déterministes du chapitre 1. Les derniers sont l'approximation champ moyen des premiers : si l'on ignore les interactions entre paires dans le système d'équations différentielles des modèles avec corrélation, on retrouve les équations classiques d'un modèle à compartiments. Cela revient à supposer que chaque hôte est confronté au même voisinage et que potentiellement il peut y avoir transmission de n'importe quel hôte vers n'importe quel autre. Dans le cas, on sait calculer la valeur critique du taux de transmission, qui est égale au taux de guérison. On retrouve les mêmes hypothèses simplificatrices que dans le modèle de métapopulation en écologie, qui est complètement équivalent d'un point de vue mathématique au modèle champ moyen SIS, avec le même résultat (la colonisation doit être supérieure à la mortalité).

## 2.2 Modèles stochastiques sur réseau

Lorsque la taille d'une population est petite, il est important de prendre en compte la variabilité possible autour des résultats moyens. Or typiquement, à l'émergence d'une maladie dans une population saine, le nombre d'hôtes infectés est faible. Aussi devient-il pertinent de s'intéresser

aux versions stochastiques des modèles surréseau qui viennent d'être décrits. Ces modèles sont de la famille des *modèles spatialement explicites* ou des *systèmes de particules en interaction* (voir Liggett, 1985 ; Mollison et Kuulasmaa, 1985 ; Durrett et Levin, 1994). On parle de *modèles markoviens* puisque l'état du système à un instant donné ne dépend pas de tout l'historique du processus mais uniquement de l'état du système à l'instant précédent. Ces modèles peuvent être à temps discret ou continu et sont respectivement définis par des probabilités de transition ou des taux instantanés de transition.

Le *processus de contact* (Harris, 1974) est un exemple classique de modèle stochastique sur réseau : chaque nœud est dans un des 2 états S ou I. Dans sa version en temps continu, un hôte Susceptible peut devenir Infectieux avec un taux proportionnel au nombre de ses voisins qui sont Infectieux. Le taux de passage de I vers S est constant, indépendant du voisinage. Des simulations de la dynamique du processus de contact sur deux graphes simples sont représentées sur les Figures 1 et 2.

L'évolution de ces processus stochastiques s'écrit aussi comme un système d'équations différentielles. Les variables dont on suit la dynamique ne sont plus les nombres de nœuds ou de paires de nœuds dans chaque état mais les probabilités qu'un nœud arbitraire soit dans l'état S ou I, la probabilité qu'une paire arbitraire soit dans l'état SS, SI, ... On observe le même phénomène que dans le cas déterministe de valeur critique du taux de transmission, caractérisant une transition entre extinction et installation de la maladie (Figure 3). Cependant, l'interprétation du seuil n'est pas exactement la même : en dessous du seuil la probabilité d'installation est nulle. Au-delà du seuil, extinction et installation sont possibles, mais la probabilité d'extinction diminue lorsque le taux de transmission augmente. On parle alors de transition de phase.

La famille des modèles stochastiques sur réseau ne se limite pas aux modèles SIS ou SIR. De nombreuses extensions ont été proposées afin d'introduire plus de réalisme (période de latence, recolonisation, mouvement, taux de transmission variables, vaccination ...). En particulier, lorsque l'on modélise une dynamique épidémique à l'échelle d'un pays ou au niveau mondial, un modèle sur réseau où les nœuds sont les individus n'est plus pertinent. On utilise alors une représentation en réseau où un nœud est une ville et les arêtes matérialisent les flux d'individus d'une ville à l'autre. Le réseau est couplé à une modélisation hiérarchique avec une dynamique intra et une dynamique inter ville. La dynamique intra ville est approchée par une dynamique champ moyen alors que la dynamique des déplacements d'individus est modélisée par des probabilités ou taux de déplacement qui peuvent être hétérogènes sur le graphe. Des applications de ces modèles hiérarchiques dans des études sur réseaux réels seront présentées dans la section XX.

## 2.3 Méthodes d'approximation pour l'analyse des modèles

Nous avons vu que les dynamiques des modèles sur réseau, déterministes ou non, peuvent se traduire par un système d'équations différentielles. Le système complet doit décrire l'évolution des singletons, paires, triplets ... jusqu'au n-uplet maximal, le graphe, du fait des interactions entre les hôtes. L'étude analytique d'un tel système est impossible.

Deux approches sont disponibles. On peut étudier les propriétés du modèle à partir de la *simulation* de réalisations du modèle (voir Mollison et Kuulasmaa, 1985 pour les techniques de simulation en temps discret et continu). La dynamique de chaque hôte est alors suivie

individuellement (Figures 1 et 2) et un résumé est obtenu en représentant l'incidence à chaque instant (Figure 4).

L'autre approche consiste à approcher les interactions au delà d'un certain ordre, par des *techniques variationnelles* (ou *fermeture des moments*), afin de remplacer le système d'équations différentielles par un plus simple avec un nombre réduit d'équations (Dieckmann et al., 2000). Ces systèmes approchés peuvent d'ailleurs être vus comme des modèles en soi.

Si l'on néglige toutes les corrélations (ordre 1), comme mentionné précédemment, on retrouve les modèles champ moyen. Si on prend en compte les interactions entre paires et que l'on néglige les interactions entre ensembles de nœuds plus grands (ordre 2), on obtient les modèles avec corrélations par paires. Plusieurs fermetures à l'ordre 2 ont été proposées, de qualité différente en fonction de la géométrie du réseau (Peyrard, Dieckmann et Franc 200X). Toutes cependant améliorent significativement l'approximation champ moyen.

## **2.4 Comparaison des modèles champ moyen et des modèles sur réseau**

L'intérêt de prendre en compte les aspects réseau dans la modélisation d'une maladie n'est plus à démontrer. Intuitivement, les modèles champ moyen sont des modèles trop pauvres car il existe de nombreuses sources d'hétérogénéités en épidémiologie (hétérogénéité des contacts, formation de clusters de cas, ...). De nombreux travaux théoriques ont démontré et spécifié les limites des modèles champ moyen (voir par exemple Dieckmann et al. 2000 ; Keeling, 2005). Ainsi, si l'on compare la dynamique obtenue par un modèle champ moyen et celle obtenue par un modèle sur réseau régulier, pour une même valeur du taux de transmission, on observe deux types d'écart (Filipe et Gibson, 1998, Keeling, 2005). Le premier modèle va prédire une installation possible de la maladie à partir d'une valeur critique du taux de transmission bien plus faible qu'avec le modèle sur réseau. Lorsque les deux modèles prédisent une installation, alors le modèle champ moyen surestime la prévalence dans les états transitoires et à l'équilibre. Le modèle champ moyen est donc plus pessimiste. Inversement, pour un taux de transmission donné, ce modèle sous-estime la probabilité d'installation d'une maladie par rapport à un modèle sur réseau avec hubs, nœuds clés dans la propagation. Ces différences s'effacent lorsque le taux de transmission est élevé. Dans ce cas, quel que soit le graphe (hétérogène ou complètement connecté comme supposé en champ moyen), la maladie va réussir à se propager. L'hypothèse simplificatrice de population homogène sera acceptable également dans le cas de réseau de grand degré moyen (par exemple les graphes aléatoires).

## **2.5 Des modèles pour explorer l'interaction entre réseau et dynamiques**

Existe-t'il des grandes classes de réseaux correspondant à des niveaux de difficulté différents du point de vue de la propagation d'une maladie? La théorie des graphes et les modèles spatialisés fournissent un cadre mathématique riche pour étudier l'influence de la géométrie du réseau d'interaction sur la propagation d'une maladie. Les approches théoriques, basées sur des modèles simplifiés de la réalité, permettent d'explorer facilement des hypothèses sur le rôle de telle ou telle caractéristique de la géométrie du réseau. L'objectif est une meilleure compréhension des points faibles d'un réseau, afin d'améliorer les politiques de contrôle.

Nous présentons ici une introduction aux connaissances qui ont pu être acquises sur les interactions entre réseau et dynamiques épidémique grâce à ces approches (voir Jeger et al. 2007 pour une revue plus approfondie que dans ce chapitre). Ces analyses reposent soit sur des



simulations des modèles sur différentes familles de graphes, soit sur une analyse des équations différentielles approchées (la géométrie du graphe apparaît alors comme un paramètre des équations) soit encore sur l'utilisation de la théorie de la percolation.

La première propriété qui a été étudiée est la distribution des degrés dans le réseau. Il est possible d'ordonner les distributions du point de vue de la facilité pour une maladie à se propager sur le réseau. Les réseaux réguliers (à degré constant) sont ainsi moins favorables à la dispersion que des réseaux en loi de puissance, eux-mêmes moins favorables que les réseaux complètement connectés. Mais d'autres caractéristiques du réseau jouent un rôle important.

De deux graphes avec la même distribution des degrés mais avec des coefficients d'agrégation différents, celui avec le coefficient le plus élevé sera plus résistant à l'installation d'une épidémie (Keeling, 1999, Proulx et al., 2005, Peyrard, Dieckmann and Franc, 2007). En effet, lorsqu'un individu infecté est connecté à un individu susceptible, s'ils ont un voisin commun (configuration en triangle) l'individu infecté dispose de deux chemins courts (un de longueur 1 et un de longueur 2) pour atteindre l'individu susceptible. Du point de vue du pathogène, il aurait été plus efficace d'utiliser une des arêtes du triangle pour atteindre une autre région du graphe plus faiblement connectée. On retrouve ici l'intérêt du coefficient d'agrégation.

Il a également été démontré que la distribution des degrés ne suffit pas à déterminer la position du seuil critique entre extinction et installation. La notion d'attachement préférentiel entre les nœuds traduit le fait que deux individus ne sont pas voisins par hasard et qu'il existe souvent une corrélation entre les degrés de deux nœuds voisins. Si dans un réseau en loi de puissance les hubs sont préférentiellement connectés à des nœuds de petit degré, il a été démontré que cela constitue un frein à l'installation par rapport à un graphe de même distribution mais sans corrélation entre degrés de nœuds voisins (Eguiluz et Klemm, 2002).

Peu de travaux traitent du cas des modèles avec force de transmission hétérogène (le réseau est alors pondéré). On peut cependant comprendre de manière intuitive que la répartition des taux de transmission (poids) en fonction des degrés peut grandement accélérer la vitesse de propagation d'une maladie.

Si la géométrie du réseau influence la dynamique épidémique, la réciproque est également vraie. Par immunisation naturelle ou par vaccination, les propriétés de la population sont modifiées : diminution du nombre d'individus susceptibles, du nombre de passages possibles pour la transmission du pathogène. L'analyse théorique des modèles permet également de mieux comprendre ces mécanismes. Ainsi, Ferrari et al., 2006 ont établi que si la vaccination préventive aléatoire est plus efficace que l'immunisation naturelle pour un réseau régulier, c'est l'inverse pour un réseau avec contacts hétérogènes. Plus généralement, une politique de contrôle donnée va modifier les propriétés du graphe (par vaccination, limitation du transport sur certaines routes, quarantaine, abattage, ...). Un enjeu est donc de trouver des politiques qui ciblent certaines parties du réseau plutôt que d'agir aléatoirement. Elles devraient être tout aussi efficaces tout en permettant de viser une plus faible proportion de la population. Cette question a guidé un certain nombre de travaux sur réseaux réels qui sont présentés dans la section suivante.

## Conclusion

Il faut retenir de cette section que le couplage de la théorie des graphes et des modèles sur réseau fournit un cadre mathématique adapté pour étudier d'un point de vue théorique les dynamiques épidémiques dans un contexte spatialisé, ou du moins structuré. Même si l'analyse analytique est rarement possible, des méthodes approchées ont été développées qui permettent d'explorer facilement l'influence de la géométrie du réseau sur la propagation d'une maladie.

### **3. Etudes de cas**

Les modèles mathématiques sont largement utilisés pour des études de cas et permettent d'étudier comment les caractéristiques du réseau ( topologie, diamètre par exemple) peuvent modifier l'épidémiologie d'une maladie, comme les différents scénarii possibles de propagation et de contrôle.

Nous présentons dans la suite de ce paragraphe plusieurs exemples s'appuyant sur des réseaux "réels", c'est à dire des réseaux où il a été possible de mesurer ou estimer certaines caractéristiques : diffusion du VIH[1], de la variole[2], de la fièvre aphteuses[3], du SRAS[4] ou encore du virus H5N1[5]. Chaque étude permettra de privilégier un échelle particulière, de la plus restreinte pour le HIV à la plus vaste pour le virus H5N1. Ces exemples sont majoritairement issus de travaux en épidémiologie humaine, ou animale.

#### **3.1 Une étude ancienne de l'impact d'un réseau réel**

Un des exemples les mieux connus de l'impact d'un réseau réel sur la diffusion d'une épidémie à petite échelle est la diffusion initiale du HIV en Amérique du Nord[1][6]. En mars 1984, l'*American Journal of Medicine* publie un article étudiant les communautés – au sens, en théorie des graphes, d'ensemble d'individus connectés préférentiellement entre eux -- de deux communautés homosexuelles situées l'une à New York et la seconde à San Francisco[7]. Cet article mettait en évidence le rôle d'un patient identifié comme patient 'O' (pour 'Out of California') avait agi comme un diffuseur de masse, et probablement à l'origine de la propagation de la maladie entre New-York et San Francisco.

Cette étude a, via la notion de 'communauté, abordé la question du rôle de la géométrie du réseau de contacts dans la diffusion de la maladie. Le caractère sexuellement transmissible du SIDA a facilité l'identification des contacts par rapport à une maladie qui se serait transmise, par exemple, au travers des gouttelettes salivaires. Les auteurs de la première étude [7] ont étudié 40 patients dans 10 villes des États-Unis. En reconstruisant le réseau des contacts sexuel entre les individus atteints du SIDA, ils ont identifié deux communautés : la communauté liée à "New-yorkais" et une seconde liée aux États du Sud : Géorgie, Floride, Texas. Entre ces deux communautés, un malade, ne venant ni des états du Sud ni de New-York, a eu des relations sexuelles avec huit autres personnes, quatre dans chaque communauté. Il a pu servir de lien entre ces deux communautés. Cet exemple simple, mais établi sur des données réelles, montre le rôle de la structure d'un réseau pour comprendre la transmission d'une maladie. Cependant, les réseaux, selon les noeuds et liens considérés, peuvent être perçus à des échelles différentes, qui vont d'une ville, à un pays ou même à une échelle planétaire.

#### **3.2 Au niveau d'une localité**

Une étude simulant la transmission de la variole dans la ville de Portland aux États-Unis a été réalisée dans le but d'identifier (par simulation) la meilleure politique de contrôle [2]. Ce paragraphe en reprend les principaux éléments.

Un modèle individu-centré (baptisé EpiSims) a été développé à partir d'une plateforme logicielle développée au Los Alamos Laboratory, baptisé Transportation Analysis and Simulation System (TranSims). Cette plateforme permet d'évaluer les déplacements de population à partir de données de recensement et d'occupation du sol, comme la présence de gares, supermarchés ou autres. Elle produit un graphe bipartite, dont les deux ensembles sont les 'localités' (localisation géographique où les gens peuvent se rencontrer) et les 'individus' qui peuvent diffuser la maladie. Les liens du graphe relient les individus aux localités qu'ils fréquentent. Le graphe établi pour la ville de Portland comprend 1,6 million d'arrêtes, avec un composant géant de 1,5 million d'individus et 180 000 localités. Il a été décomposé en deux graphes qui représentent respectivement les connexions entre les différentes localités et entre les différents individus, dans le but de simplifier son analyse.

La taille des graphes permet d'établir quelques statistiques. La première caractéristique étudiée est la distribution des degrés de ces deux graphes. Le graphe des localités montre une distribution en loi de puissance, qui indique un réseau avec invariance d'échelles (voir [8]), alors que le graphe des individus a une distribution exponentielle. Une seconde caractéristique étudiée est le coefficient d'agrégation, notamment sa distribution en fonction des degrés. Il vaut en moyenne 0.48 pour le graphe des individus. Cette valeur est significativement supérieure à ce que l'on pouvait attendre d'un graphe aléatoire de type Erdős-Rényi pour une taille équivalente. Enfin, son diamètre est de l'ordre de 6. Toutes ces caractéristiques sont compatibles avec un graphe de type « Small-World » [9].

Cette première analyse à partir de quelques caractéristiques simples des graphes a été utilisée pour étudier différents scénarii de diffusion initiale. La dynamique à plus long terme est fortement influencée par d'autres caractéristiques globales du graphe. L'une d'elle est l'attachement préférentiel, qui désigne le fait que les nœuds de fort degré sont préférentiellement reliés entre eux par un lien. Cette propriété est reliée à l'expansion du graphe, qui mesure la rapidité avec laquelle une information (une maladie, une rumeur, etc. ...) se propage. Une propriété de ces types de graphes est que la connectivité globale ne peut être brisée en éliminant quelques nœuds de fort degré uniquement, mais requiert l'élimination d'un nombre important de nœuds de faible degré [10]. D'un point de vue santé publique, cela implique qu'il faut traiter un grand nombre de personnes plutôt isolées, ce qui équivaut à une vaccination de masse, plutôt qu'un faible nombre de personnes avec de très nombreux contacts (instituteurs, commerçants, etc. ..), ce qui équivaudrait à une vaccination plus ciblée.

Mais peut on pourtant stopper la propagation de la maladie sans avoir recours à la vaccination de masse, coûteuse d'un point de vue financier et logistique ? Les alternatives possibles reposent sur une détection rapide de l'émergence, et une vaccination ciblée. L'efficacité d'une détection rapide repose sur le nombre de 'sondes' nécessaires pour surveiller la plus grande population possible. Il est possible de montrer, via des simulations, que placer des sondes dans les localités de fort degré permet de détecter efficacement une large fraction des émergences.

Quatre stratégies de contrôle différentes ont ensuite été testées : (i) Aucune (ii) Vaccination de masse (100% de la population vaccinée en 4 jours) (iii) Vaccination ciblée parfaite (100% des premiers cas sont vaccinés) et (iv) vaccination ciblée imparfaite (50% des premiers cas sont vaccinés). Pour toutes les stratégies, les autorités incitent les individus à rester chez eux lorsqu'une épidémie se déclare. Trois délais pour inciter la population à rester chez elle ont été prévus : (i) 24 heures avant que le premier individu infecté ne devienne infectieux, soit avant que la maladie peut commencer à se propager (ii) 24 heures après que le premier individu ne devienne infectieux, soit lorsque la maladie à commencer à se propager et (iii) jamais. L'étude

de ce modèle a montré que c'est ce délai de prévention de la population qui est le plus efficace en terme de contrôle de la maladie. Le deuxième paramètre important est le délai entre le premier individu infecté et le premier individu vacciné, le type de réponse ne modifiant pas dans de larges proportions le nombre de décès entre la vaccination ciblée parfaite et la vaccination de masse. Ainsi, une vaccination ciblée peut être aussi efficace qu'une vaccination de masse, à condition qu'elle soit déclenchée rapidement.

Les travaux qui mettent en œuvre une modélisation à un niveau de détail aussi fin et sur des populations réelles d'aussi grande taille sont assez rares. Comme souvent, un modèle compliquée et précis perd de son pouvoir générique de prédiction (voir chapitre 3), car il peut être spécifique au cas réel sur lequel il s'appuie. Néanmoins, quelques résultats généraux sont confirmés : les propriétés locales du graphe (distribution des degrés ou coefficient d'agrégation), permettent d'identifier les type de localités où porter l'attention, pour une action ciblée lors d'émergences probables. Toutefois, si l'épidémie s'est propagé plus largement, il est alors nécessaire de passer à une autre échelle pour contenir l'épidémie, à un niveau régional, voir national.

### **3.3 Au niveau d'un pays**

Une dynamique bien étudiée à un niveau national est la propagation de la “fièvre aphteuse” à l'échelle de la Grande-Bretagne. Cette maladie, causée par le FMDV (Food and Mouth Disease Virus), touche principalement les bovins et les ovins, et a provoqué une sévère épidémie en Grande-Bretagne en 2001. Une surveillance très précise a permis une acquisition de données de bonne qualité à l'échelle de l'île.

La première démarche a consisté à identifier l'échelle spatiale pertinente. Grâce à un suivi des contacts entre animaux, le 'noyau de transmission'— il s'agit d'une fonction mathématique permettant de simuler la contamination selon la distance -- a pu être identifié. Cette fonction permet de quantifier les contacts qui débouchent sur une infection, entre deux entités en fonction de la distance entre ces entités. La forme de noyau de transmission a permis d'établir que la transmission se fait principalement à un niveau très local (à l'intérieur même d'un élevage), mais également à des distances très éloignés. Il semble donc nécessaire d'utiliser comme entité la ferme, à condition d'arriver à modéliser la diffusion inter-fermes (ôle transport et commerce d'animaux).

Grâce à un modèle spatial simple, la dynamique spatio-temporelle de cette épidémie a pu être reconstruite à posteriori de façon très correcte. Même si dans ce cas-ci, les propriétés du réseau n'ont pas été étudiées en tant que telles, le réseau entre les différentes fermes existe bel et bien à travers la fonction d'infection à distance. Ce modèle a permis de mettre en évidence le rôle important de la dispersion relativement aléatoire de la maladie à travers le pays, ainsi que le rôle prépondérant des infections multi-espèces et de la taille des différentes fermes.

Le principal bénéfice lié à la modélisation précise la dynamique spatio-temporelle de l'épidémie est de pouvoir prédire (par simulation) les effets de différentes stratégies de contrôle [11]. Il s'agit dans ce cas de l'abattage dans la ferme infectée ou étendu à un rayon de quelques kilomètres, de la vaccination, uniquement dans la ferme infectée ou en créant une barrière de vaccination. Il en résulte que la priorité face à une nouvelle épidémie sera de diminuer le taux de contact entre les espèces à l'intérieur même d'un élevage.

D'autres exemples au niveau d'un pays existent, notamment sur les maladies infantiles [12][13] et la grippe[14], mais ces études font moins appel à la théorie des réseaux.

### **3.4 Au niveau mondial : une simulation**

A l'heure actuelle, avec l'expansion du transport aérien, tous les pays du monde sont reliés entre eux moyennant quelques heures d'avion. Aussi, il n'est pas surprenant de voir de plus en plus d'études s'intéressant à l'impact du réseau aérien mondial sur la diffusion planétaire de maladies [4][15][5]. Les aspects qui ont été les plus étudiés sont la prédictabilité des épidémies, la probabilité d'épidémie ou encore le contrôle des maladies en utilisant ce réseau aérien. Les maladies les plus étudiées à cette échelle font partie des menaces les plus importantes pour la santé publique, telles que le SRAS ou la grippe aviaire hautement pathogène H5N1.

Le SRAS (pour Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) est une maladie causée par un coronavirus et qui peut s'avérer fatale [16]. Après une première apparition en Chine en 2002, l'épidémie s'est propagée au niveau mondial en 2003, ce qui a conduit l'Organisation Mondiale de la Santé à déclencher une alerte mondiale. Cette alerte a permis d'endiguer l'épidémie grâce notamment à des mesures d'isolement et de quarantaine. L'épidémie a infecté plus de 8000 individus sur la planète, dont 800 n'ont pas survécu [16]. Alors que le SRAS était une maladie inconnue jusqu'alors, les virus grippaux font partie des possibilités de pandémie depuis longtemps [17]. Après la grippe espagnole de 1918, et près de 20 millions de décès, et la grippe de Hong-Kong de 1967, et ses 7 millions de morts, l'émergence d'une nouvelle souche hautement pathogène, le H5N1, a ravivé les scénarii les plus pessimistes. L'OMS a déjà dénombré plus de 300 individus infectés avec plus de 200 décès (?), bien que cette maladie reste toujours pour le moment une maladie animale et que l'être humain ne soit touché que de façon sporadique.

Les données concernant le réseau aérien mondial ont été récupérés auprès de l'AITA (Association Internationale du Transport Aérien) qui est une organisation commerciale internationale permettant l'homogénéisation des règles et des services entre les compagnies aériennes qui la composent. Cette organisation est composée de plus de 240 compagnies aériennes, représentant près de 94% du trafic aérien mondial. Le réseau aérien en découlant est composé de 3880 sommets, représentant les aéroports, et de 18810 liens, représentant les connexions aériennes entre les aéroports. Ce réseau a été également couplé avec des recensements de population dans les 500 principales villes du monde. Cette intégration a permis de démontrer que la relation entre le nombre de vols dans chaque ville et la taille de population des villes est une relation puissance, ce que l'on pouvait attendre d'après la loi de Zipf [18].

Afin de modéliser la diffusion mondiale d'une épidémie, il est utile de distinguer deux échelles à laquelle la maladie se diffuse. La première échelle est celle de la diffusion locale, hors transport aérien. Pour cette échelle, un modèle de type SIR ou SEIR est classiquement utilisé [19]. Pour des maladies dites "saisonniers", où la transmission intra-ville n'est pas constante dans le temps, il peut être utile d'ajouter un taux de transmission variable pour refléter cette saisonnalité, qu'elle soit due à des facteurs climatiques ou sociaux [20]. La deuxième échelle concerne la diffusion mondiale entre villes via le transport aérien.

Intégrer les flux d'individus entre les localités se fait en règle générale par le biais d'une matrice indiquant les entrées et départs d'une ville  $i$  vers une ville  $j$ . Cette matrice peut être estimée en prenant en compte le "poids" de chaque ligne aérienne par rapport à toutes les autres [4]. Elle permet de calculer la probabilité pour chaque individu de voyager d'une ville à l'autre. Le premier aspect étudié, avant de réellement analyser comment ce réseau interagit avec la transmission des maladies, est d'observer à l'aide de simulations, comment la maladie se propage à travers le réseau aérien. Ainsi, pour le H5N1 qui est une maladie qui n'a pas encore émergé, la configuration spatio-temporelle initiale, désigné par le moment et le lieu où le premier individu est infecté, est primordiale. Comme les zones les plus touchées par le H5N1 ont été l'Asie [21] et l'Europe de l'Est [22], il était cohérent de choisir comme point de départ de l'épidémie dans ces régions. Les exemples étudiés ont été Hanoï et Bucarest. De même, pour considérer les débuts d'épidémie dans les deux hémisphères, les mois d'avril et d'octobre ont été retenus.

Si l'épidémie démarre à Hanoï, les simulations révèlent des probabilités de démarrage épidémique similaire pour les deux mois possible de démarrage, et que le nombre moyen d'individus infectés au cours d'une année est plus important si l'épidémie démarre en avril. Une augmentation du coefficient  $R_0$  donne des probabilités d'épidémie plus importantes ainsi que des épidémies de plus grande ampleur. Un second résultat est que, selon la date de début de l'épidémie, les profils temporels d'évolution sont différents : les dynamiques spatio-temporelles sont contrastées avec de nouvelles épidémies dans des régions qui n'étaient pas ou peu touchés.

Si l'épidémie démarre à Bucarest et en octobre, les probabilités d'épidémie et les dynamiques épidémiques en fonction du sont similaires au cas d'un démarrage à Hanoï. Dans le cas d'un démarrage en avril, les probabilités d'épidémie sont extrêmement faibles et même dans le cas, apparemment peu probable, d'une épidémie, le nombre d'individus infectés reste extrêmement faible. Ce résultat montre qu'il existe des conditions spatiales et temporelles qui semblent très défavorables à la diffusion d'une épidémie. Ainsi, cela pourrait conduire, à terme, à identifier les zones et les périodes qui sont le plus à risque pour le déclenchement d'une épidémie et ainsi à y concentrer les efforts de surveillance.

### **3.5 Au niveau mondial : une confrontation des modèles aux données**

Pour le SRAS en revanche, l'épidémie a déjà eu lieu et il est possible de confronter les données simulées avec les données observées. Comme cela semble avoir été le cas, il est cohérent de poser comme hypothèse que l'individu infecté initial était basé à Hong Kong. Les résultats de ces simulations sont conformes aux données observées : à peu près toutes les données réelles provenant de différents pays se situent dans l'intervalle de confiance des simulations, à l'exception du Japon et du Canada, tous deux surestimés. Cette précision remarquable, qui plus est grâce à un modèle simple, est encourageante. Elle semble indiquer que la structure du réseau peut jouer un rôle prépondérant, ce qui pousse à analyser comment les caractéristiques de ce réseau interagissent avec la transmission de la maladie.

La première caractéristique étudiée a été l'hétérogénéité d'infection entre localités, via un indice classique de diversité  $H$  relié à la notion d'entropie [23]. Lorsque  $H$  tend vers 1, le niveau de prévalence est homogène entre toutes les localités. A l'inverse, lorsque  $H$  tend vers 0, les localités affiche une forte hétérogénéité. Afin de quantifier le rôle de la structure du réseau sur cette propriété, il est intéressant de comparer les différentes valeurs obtenues avec réseau réel et différents réseaux théoriques. Le premier type de réseau, appelé réseau "homogène", est un

réseau aléatoire de type Erdős-Rényi avec le même nombre de sommets et d'arêtes que le réseau réel. Le deuxième, appelé réseau hétérogène, utilise la même structure que le réseau réel, mais les sommets sont redistribués. Enfin, le réseau réel, provenant de l'AITA, est utilisé à titre de comparaison.

Un premier résultat est que toutes les dynamiques simulées ont le même profil dynamique. On observe d'abord l'initialisation d'une épidémie, qui correspond à une entropie proche de 0. Il s'ensuit une phase de croissance épidémique jusqu'à un maximum d'infectés qui correspond à une entropie proche de 1, ce qui signifie que toutes les localités sont au pic épidémique en même temps. D'un point de vue épidémiologique, cela correspond à l'épuisement du stock de susceptibles (voir chapitre 3). Enfin, le nombre d'individus infectés diminue jusqu'à extinction qui correspond à nouveau à une hétérogénéité nulle. Néanmoins, même si les différents types de réseau donnent le même profil épidémique, le niveau d'hétérogénéité au cours du temps obtenu avec le réseau "réel" est bien plus proche de celui obtenu avec le réseau "hétérogène" que celui obtenu avec le réseau "homogène". Ce résultat est montré que la structure du réseau gouverne l'hétérogénéité de la diffusion épidémique. Le but ici n'est pas de reproduire l'épidémie, mais de comprendre comment le réseau aérien peut influencer sur le "comportement" global d'une épidémie.

Une deuxième caractéristique est le pouvoir prédictif engendré par la structure du réseau. La capacité de prédiction est liée à la similarité que peuvent avoir deux épidémies avec les mêmes conditions initiales. Autrement dit, si un petit changement, dans une localité et à un moment donné, proche de l'émergence initiale, produit d'importants changements au niveau global, le pouvoir de prédiction sera faible car la dynamique de l'épidémie va être grandement influencé par des événements aléatoires intervenants à différentes échelles spatiales. Il existe plusieurs façons de quantifier cette similarité, mais la plus simple est la fonction de recouvrement : lorsqu'elle approche de 100%, les simulations initiées avec des les mêmes valeurs donnent très souvent les mêmes résultats, ce qui indique un bon pouvoir de prédiction.

Cette fonction de recouvrement évolue elle-même avec le temps, peut prendre deux types de dynamiques en fonction du temps et du lieu où est situé l'infecté initial : dans un « hub » ou dans un aéroport moins connecté. Dans le premier cas, il y a une diminution de la fonction de recouvrement dans les premiers jours de l'épidémie pour les réseaux hétérogènes et réels, avant une nouvelle augmentation puis un effondrement à la fin de l'épidémie. Si l'infecté initial est situé dans une ville faiblement connecté, cette diminution après le début de l'épidémie n'est observée pour aucun des types de réseaux. En effet, si l'infecté initial se trouve dans un aéroport faiblement connecté, le nombre de possibilités de voyages va être diminué jusqu'à ce qu'il arrive à un aéroport de plus grande dimension. A contrario, si l'infecté initial se situe dans un grand aéroport, le nombre de futures destinations est important, et la stochasticité va jouer un grand rôle car la dynamique de l'épidémie va dépendre du chemin suivi à partir de ce grand aéroport. On voit bien que l'hétérogénéité dans la structure du réseau joue un rôle primordial, et le réseau théorique "homogène" ne reproduit pas les caractéristiques épidémiques trouvées sur le réseau "réel".

Il est possible d'en tirer des conséquences pour le contrôle de la diffusion du SRAS. La première approche consiste à simuler différents scénarii de propagation. Ainsi, il a pu être constaté que, quel que soit le point de départ de la maladie, la diffusion est globale, alors que les chemins de diffusion dépendent de la localisation du premier individu infecté. Un contrôle efficace de la maladie dépendra directement du nombre de voyages effectués par le premier individu infecté, et l'effort (ou le coût) a pu être quantifié par simulations. Si celui-ci ne voyage

qu'une seule fois, la proportion à vacciner sera faible. Mais si cet individu voyage deux fois, cette proportion passe à soixante quinze pour cent de la population mondiale et même à une valeur proche de cent pour cent si l'individu infecté initial voyage trois fois. Il est évidemment très compliqué d'essayer de détecter l'individu infecté initial en temps réel. Aussi, il est cohérent d'essayer d'appliquer un isolement des foyers des plus grandes villes pour en diminuer la diffusion, ce qui peut se réaliser via une hospitalisation. Si l'individu infecté initial voyage deux fois, la proportion à vacciner passe de soixante quinze pour cent à trente cinq pour cent si on arrive à isoler vingt pour cent des villes ayant les taille de population les plus importantes. Une autre solution consisterait à fermer certaines lignes aériennes, mais cette solution s'avère assez inefficace car plus de vingt sept pour cent des principales lignes aériennes doivent être arrêtées pour espérer un contrôle efficace.

Concernant le potentiel contrôle du H5N1, l'application de ces méthodes est délicate, car cette maladie n'a pas encore émergé chez l'espèce humaine. Il est ainsi nécessaire de comprendre comment différentes stratégies contrôle peuvent être efficaces en tenant compte de caractéristiques biologiques de la maladie différentes. Il existe différents moyens pour contenir une telle épidémie, comme les méthodes d'isolement, de quarantaine ou la fermeture de lignes aériennes. Mais une autre possibilité réside dans l'utilisation de médicaments antiviraux. Ces médicaments, utilisés en prophylaxie (avant l'infection) ou en thérapie (rapidement après l'infection), permettent, grossièrement, de stopper la réplication des particules virales. Ainsi, il est possible de modifier le modèle précédemment exposé pour prendre en compte l'administration d'antiviraux sur les individus infectés et symptomatiques, les individus asymptomatiques n'étant pas déclarés. Le principal avantage de ce nouveau modèle est que l'efficacité des antiviraux peut être résumée en un seul paramètre, qui représente le taux de transmission journalier par individu de passage de l'état infecté symptomatique à l'état d'individu symptomatique mais traité. (guère de lien avec le sujet réseau ...)

La première situation étudiée est idéale car elle suppose que les stocks de médicaments sont inépuisables. Pour de faibles valeurs de  $R_0$ , cette solution apparaît efficace car elle permet la diminution de la probabilité d'épidémie pour  $R_0 < 1.9$ . Pour  $R_0 = 1.9$ , la probabilité d'épidémie est sensiblement similaire à celle sans intervention, mais le nombre de cas cumulé à l'année reste cependant assez faible. Finalement, pour  $R_0 = 2.3$ , l'utilisation de médicaments antiviraux ne pourra pas contenir, ni même enrayer, la diffusion épidémique. Il serait donc nécessaire de coupler cette approche avec d'autres types de contrôle, mais ceci n'a pas encore été fait à ce jour.

Toutefois, cette situation est idéale et non réaliste. Se pose alors naturellement la question de savoir quel serait l'impact d'un stock limité de médicaments, et quelle est la stratégie optimale de gestion de ces stocks. L'hypothèse est que le stock pouvait être administré à 10% de la population des pays développés ayant montré des signes d'inquiétudes importants (Pays d'Europe de l'Ouest, États-Unis, Canada, Australie, Nouvelle-Zélande et Japon). Trois stratégies ont ensuite été définies: (i) stratégie non coopérative, dans laquelle les pays ne redistribue pas les médicaments achetés (ii) stratégie coopérative faible, dans laquelle les pays ayant acquis les médicaments redistribuent aux pays touchés 10% de leur stock et (iii) stratégie coopérative forte pour laquelle 20% du stock de médicaments des pays acquéreurs est redistribué. Le résultat attendu est que les stratégies coopératives sont de loin plus efficaces que la stratégie non coopératives. Par exemple, la stratégie coopérative forte fait passer le nombre de cas de 222 à 97 dans le cas d'une épidémie. Ce résultat souligne le fait qu'une épidémie doit être analysée et combattue à un niveau supra-national pour que la lutte soit réellement efficace.



### 3.5 Discussion à propos des réseaux réels

L'intégration des réseaux réels, à plusieurs échelles, peut amener à des résultats non intuitifs et qui peuvent être de première importance dans le cas de la surveillance ou de la prédiction de la diffusion d'un agent pathogène. Néanmoins, il faut bien reconnaître que les réseaux, particulièrement à de fines échelles, sont compliqués à évaluer. Par exemple, si le réseau mondial aérien est exceptionnellement bien connu parce que construit par les humains et relativement fixe, au moins dans ses grandes lignes, les migrations d'oiseaux sont quant à elles beaucoup moins bien définies et extrêmement changeantes en fonction de l'époque, ainsi que de paramètres écologiques, climatiques, et de la biologie des espèces [24]. Pourtant, les migrations aviaires sont reconnues comme de possibles moyens de dissémination des pathogènes aux espèces animales[25][26], puis indirectement aux humains. Ainsi, il est donc nécessaire de considérer comment, dans un cadre plus général, la structuration en réseau des contacts entre individus, humains ou animaux, peut influencer la dynamique de maladies infectieuses. La difficulté des observations amène un regain d'intérêt pour les modèles théoriques.

#### References

- [1] A. S. Klovdahl. Social networks and the spread of infectious diseases: the AIDS example. *Soc Sci Med*, 21(11):1203–1216, 1985.
- [2] Stephen Eubank, Hasan Guclu, V. S Anil Kumar, Madhav V Marathe, Aravind Srinivasan, Zoltán Toroczkai, and Nan Wang. Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature*, 429(6988):180–4, May 2004. 76.
- [3] MJ Keeling, ME Woolhouse, DJ Shaw, L Matthews, M Chase-Topping, DT Haydon, SJ Cornell, J Kappey, J Wilesmith, and BT Grenfell. Dynamics of the 2001 UK foot and mouth epidemic: stochastic dispersal in a heterogeneous landscape. *Science*, 294(5543):813–7, Oct 2001. 25.
- [4] L. Hufnagel, D. Brockmann, and T. Geisel. Forecast and control of epidemics in a globalized world. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(42):15124–15129, Oct 2004. 83.
- [5] Vittoria Colizza, Alain Barrat, Marc Barthélemy, and Alessandro Vespignani. The role of the airline transportation network in the prediction and predictability of global epidemics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Feb 2006. 288.
- [6] Auerbach DM, Darrow WW, Jaffe HW, and Curran JW. Cluster of cases of the acquired immune deficiency syndrome. patients linked by sexual contact. *Am J Med.*, 76:487–492, 1984.
- [7] D. M. Auerbach, W. W. Darrow, H. W. Jaffe, and J. W. Curran. Cluster of cases of the acquired immune deficiency syndrome. patients linked by sexual contact. *Am J Med*, 76(3):487–492, Mar 1984.
- [8] Albert Laszlo-Barabasi, Zoltan Dezso, Erzsébet Ravasz, Soon-Hyung Yook, and Zoltan Oltvai. *Scale-free and hierarchical structures in complex networks*. 2002.
- [9] D. J. Watts and S. H. Strogatz. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684):440–2, Jun 1998. 172.
- [10] M. E. J. Newman. Assortative mixing in networks. *Phys. Rev. Lett.*, 89:208701, 2002.
- [11] MJ Keeling, ME J Woolhouse, RM May, G Davies, and BT Grenfell. Modelling vaccination strategies against foot-and-mouth disease. *Nature*, 421(6919):136–42, Jan 2003. 31.

- [12] BT Grenfell, ON Bjørnstad, and J Kappey. Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature*, 414(6865):716–23, Dec 2001. 19.
- [13] P Rohani, DJ Earn, and BT Grenfell. Opposite patterns of synchrony in sympatric disease metapopulations. *Science*, 286(5441):968–71, Oct 1999. 4.
- [14] Cécile Viboud, Ottar N Bjørnstad, David L Smith, Lone Simonsen, Mark A Miller, and Bryan T Grenfell. Synchrony, Waves, and Spatial Hierarchies in the Spread of Influenza. *Science*, 312(5772):447–451, Apr 2006. 266.
- [15] V. Colizza, A. Barrat, M. Barthelemy, A.-J. Valleron, and A. Vespignani. Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: Baseline case and containment interventions. *PLoS Med*, 4:e13, 2007. 361.
- [16] Danuta M Skowronski, Caroline Astell, Robert C Brunham, Donald E Low, Martin Petric, Rachel L Roper, Pierre J Talbot, Theresa Tam, and Lorne Babiuk. Severe acute respiratory syndrome (sars): a year in review. *Annu Rev Med*, 56:357–381, 2005.
- [17] David J. D. Earn, Jonathan Dushoff, and Simon A. Levin. Ecology and evolution of the flu. *Trends in Ecology and Evolution*, 17:334–340, 2002.
- [18] G.K. Zipf. *Human behavior and the principle of least efforts*. Addison-Wesley, 1949.
- [19] RM Anderson and RM May. *Infectious diseases of humans: Dynamics and control*. Oxford Science Publications, 1991.
- [20] Eric Lofgren, N. H. Fefferman, Y. N. Naumov, J. Gorski, and E. N. Naumova. Influenza Seasonality: Underlying Causes and Modeling Theories. *J. Virol.*, 81(11):5429–5436, 2007.
- [21] World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis*, 11(10):1515–1521, Oct 2005.
- [22] N. J. Cox and K. Subbarao. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med*, 51:407–421, 2000.
- [23] C. E. Shannon. A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, 27:379–423, 1948. 252.
- [24] Peter Berthold. *Bird migration: A general survey. 2nd Edition*. Oxford University Press, 2001.
- [25] Kurt D Reed, Jennifer K Meece, James S Henkel, and Sanjay K Shukla. Birds, migration and emerging zoonoses: west nile virus, lyme disease, influenza A and enteropathogens. *Clin Med Res*, 1(1):5–12, Jan 2003.
- [26] E. Jourdain, M. Gauthier-Clerc, D. J. Bicout, and P. Sabatier. Bird migration routes and pathogen dispersion risk into western mediterranean wetlands. 279.

## Figures



Figure 1 : Réalisation du processus de contact sur un graphe de type ligne. A l'instant zéro (première ligne de l'image) un seul site est infecté, puis il y a propagation possibles aux deux plus proches voisins sur la ligne. Lorsqu'on se déplace du haut vers le bas de l'image, on avance dans le temps. Une ligne représente l'état du graphe à un instant donné (les sites noirs sont susceptibles, les sites blancs sont infectés).

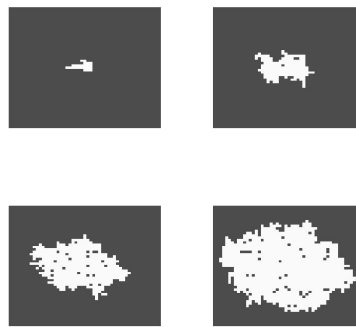


Figure 2 : Réalisation du processus de contact sur un graphe de type lattice. Les quatre images représentent quatre instants successifs de la simulation. Le processus est initialisé par un cluster de sites infectés au centre qui progressivement envahit le graphe.

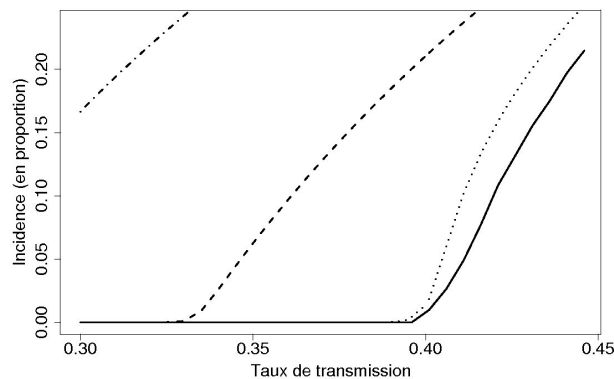


Figure 3 : Seuil critique entre extinction et installation : comparaison entre simulations d'un modèle spatialement explicite (valeur moyenne, trait plein), l'approximation champ moyen du modèle (pointillés-tirets) et deux approximations de type méthodes variationnelles prenant en compte les interactions entre paires (pointillés : interactions à courte distance, tirets : interaction à longues distances). L'axe des abscisses

représente le taux de transmission de la maladie et l'axe des ordonnées la proportion de sites infectés à l'équilibre. La partie de la courbe au-delà du seuil critique ne prend pas en compte les événements qui conduisent à l'extinction de la maladie.

#### **A retenir**

- La propagation d'une maladie dans une population peut se modéliser avec la théorie des graphes (Newman)
- La géométrie du réseau de contacts et infections potentielles entre hôte influe sur la propagation de la maladie (référence-clé)
- Ceci peut être utilisé pour concevoir des moyens et stratégies de lutte contre certaines épidémies (Eubank & al., 2004 ; Colizza & al. 2006)