



**HAL**  
open science

# Modélisation mathématique des dynamiques hôtes-parasites ; de l'écologie parasitaire à l'écologie du génome

Alheli Flores Ferrer

► **To cite this version:**

Alheli Flores Ferrer. Modélisation mathématique des dynamiques hôtes-parasites ; de l'écologie parasitaire à l'écologie du génome. Microbiologie et Parasitologie. Université de Perpignan, 2019. Français. NNT : 2019PERP0010 . tel-02277509

**HAL Id: tel-02277509**

**<https://theses.hal.science/tel-02277509>**

Submitted on 3 Sep 2019

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

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



# THÈSE

Pour obtenir le grade de  
**Docteur**

Délivré par  
**UNIVERSITE DE PERPIGNAN VIA DOMITIA**

Préparée au sein de l'école doctorale  
**Energie Environnement ED305**

Et de l'unité de recherche  
**UMR 5096 - CNRS/UPVD**

Spécialité :  
**Biologie**

Présentée par  
**Alheli Flores Ferrer**

**Modélisation mathématique des  
dynamiques hôtes-parasites ;  
de l'écologie parasitaire  
à l'écologie du génome**

**Soutenue le 14 juin 2019 devant le jury composé de**

Pr. Dominique PONTIER - Université Claude Bernard, Lyon  
- **Rapporteur**

Dr. Serge MORAND - Directeur de recherche CNRS, Montpellier  
- **Rapporteur**

Pr. Jean-Marc DERAGON - Université de Perpignan Via Domitia,  
Perpignan - **Examineur**

MCF Sophie SANCHEZ-BROSSEAU - Université Pierre et Marie Curie,  
Banyuls-sur-Mer - **Examineur**

MCF Sébastien GOURBIERE - Université de Perpignan Via Domitia,  
Perpignan - **Directeur de thèse**



## Résumé

Ce document est dédié à la modélisation dynamique des interactions hôtes-parasites. Il porte sur deux modèles biologiques très différents, mais étudiés à l'aide de modèles épidémiologiques standards construits à partir de systèmes dynamiques à compartiments. La première contribution est l'implémentation d'un modèle 'micro-parasites' pour étudier la transmission du parasite protozoaire *Trypanosoma cruzi*, agent étiologique de la trypanosomiase américaine (ou 'maladie de Chagas'), au sein d'une communauté d'hôtes synanthropiques et domestiques. L'analyse du modèle mathématique montre pour la première fois dans ce système biologique un effet de dilution associé aux hôtes aviaires, ainsi que la possibilité de réduire la transmission à l'homme par modification de la composition de la communauté d'hôtes domestiques. La seconde contribution porte sur la dynamique des 'parasites génomiques' que sont les éléments transposables. En utilisant les analogies entre concepts de génomique et d'écologie proposées par l'approche d' « Écologie du génome », il a été possible d'adapter des modèles développés pour les 'macro-parasites' à la dynamique d'éléments transposables de classe 1, les retro-transposons. L'analyse de ces modèles permet de formuler des hypothèses sur l'importance relative de la démographie des hôtes, de la distribution du nombre de copies entre les individus et des mécanismes moléculaires de silencing de ces éléments, sur leur persistance au sein de population d'hôtes se reproduisant de façon asexuée.



## Abstract

This document is dedicated to the dynamic modeling of host-parasite interactions. It is about two distant biological models, who are studied using standard epidemiological models built from dynamic compartmental models. The first contribution is the implementation of a 'micro-parasites' model to study the transmission of the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*, the etiological agent of American trypanosomiasis (or 'Chagas' disease), within a host community of synanthropic and domestic animals. The analysis of the mathematical model shows for the first time in this biological system a dilution effect associated with avian hosts, as well as the possibility of reducing the transmission to humans by modifying the composition of the domestic host communities. The second contribution deals with the dynamics of the "genomic parasites" that are the transposable elements. Using the analogies between genomics and ecology concepts proposed by the "Genome Ecology" approach, it was possible to adapt models developed for 'macro-parasites' to the dynamics of transposable elements of class 1, retro-transposons. The analysis of these models makes it possible to formulate hypotheses on the relative importance of the host demography, the distribution of the number of copies between individuals and the molecular mechanisms of silencing of these elements, on their persistence within the population of hosts reproducing asexually.



En memoria de *Yazmín Ferrer*,

Te extraño mamá.

Dedicada a *Julián Camacho Flores*,

El día que supe que naciste, mi corazón saltó de emoción.

Nunca olvides que pase lo que pase, siempre te voy a querer.





## Remerciements

Au Consejo Nacional de Ciencia y Tecnologia (CONACYT) pour le financement de ma thèse (CVU 239540).

Aux institutions Mexicaines qui m'ont permis d'avoir une éducation supérieure gratuite et de qualité, ainsi qu'aux associations étudiantes qui se sont battues pour la défendre.

A mon directeur de recherche, Sébastien Gourbière pour l'irréprochable qualité scientifique de son encadrement, sa patience et les innumérables moments de bonne humeur.

A Gwenaël Piganeau, Olivier Panaud et Dominique Pontier, membres du comité de suivi de thèse, merci pour vos conseils, votre écoute et vos encouragements.

A l'équipe Analyse du Génome et Evolution, merci de m'avoir accueillie et soutenu à mon arrivée au LGDP.

A Joris Bertrand et Leticia Bariat, merci d'avoir partagé le bureau avec moi toujours avec la bonne humeur et dans un environnement amical et du respect.

A l'ensemble de membres du Laboratoire Génome et Développement des Plantes (doctorants, stagiaires, techniciens, personnel administratif et chercheurs) un grand merci pour votre accueil, votre écoute et votre compagnie.

A Eric Dumonteil, merci pour tout ce que j'ai appris en collaborant avec toi.

A Etienne Waleckx, merci d'avoir travaillé avec moi autant au Mexique qu'à distance. Merci pour ton soutien et pour les moments passés aussi hors le lab.

A Audrey Arnal, merci pour ton soutien, tes conseils et ton amitié.

Merci aux tous les membres du laboratoire de Parasitologie du Centre d'Études Hideyo Noguchi de l'Universidad Autónoma de Yucatán.

A Pierre Pech et Laurent Simon, directeurs du master 2 « Biodiversité, Territoire, Environnement » à l'Université Paris 1-Sorbonne, merci de m'avoir si bien accueillie dans le système universitaire français. Merci également à tous les camarades de la promo des « Outardes ».

Merci à Anne Laure Witmman et Philippe Puidarryeux de m'avoir fait confiance dans mon passage au CGDD, j'ai appris énormément des choses de grâce à vous. Je vous admire autant professionnellement que humainement. Un grand merci à Willy pour rendre plaisant au quotidien mes jours au CGDD.

Un grand merci Jean-Baptiste Chas pour les années vécus ensemble, les aventures, les voyages, l'amour, le soutien. Merci pour tous les moments où tu as su être où il fallait : à côté de moi. Merci Jérôme Chas pour ton limpide amour et acceptation. Merci à toute la famille Chas et Yuksel de m'avoir donnée inconditionnellement une place dans une famille française.

Merci à mon papa pour être toujours là pour moi. **Je t'aime de tout mon cœur.** Merci à maman. Je n'ai pas de mots pour exprimer ma gratitude et reconnaissance envers toi. Merci à ma sœur Yazda, à Memo, à Julian et à Sebastian, une partie de moi vit toujours au soleil grâce à vous.

Un grand merci à mes amies, complices et compagnonnes de voyage : Gabriela Gachuz et Daniele Bezerra. Je vous aime.

Annita Amoran, tu as une place très importante dans mon cœur. Je suis ravie de te voir grandir.

**Loin des yeux, près du cœur.** Merci à tous mes amis qui sont devenus volontairement des membres de ma famille, malgré le temps et la distance. Merci Joel et Sara de me donner votre amitié et de m'ouvrir les portes à chaque passage dans la Ciudad Mounstro. Merci les amis « Magueyes » David, Manolo et Karla, d'être toujours là pour passer de bons moments et de m'avoir soutenu dans les mauvais. Merci les amis du « Bloque » Citlali, Lixy, Ale, Deyanira et Raul « Don Niño » d'avoir partagé les voyages, les soirées et pour votre inépuisable bonne énergie.

Un grand Merci à Yukary Alamilla et Zugheidi Granados, d'avoir toujours des belles pensées pour moi et pour trouver toujours du temps pour passer des moments ensemble.

Merci à mes amis parisiens : José-Luis, Maria-José, Amar, Jeremy, Victor, Regina, Miriam, de m'avoir accompagné dès mon arrivée en France et qui sont là à chacun de mes séjours à Paris.

Merci aux colocataires qui ont su enrichir ma vie : Jordi, Josep, Cécile R., Cécile P., Elodie V., Florian, Ivan, Elvira, Magali, Dominique et Eloi. Merci pour les moments de partage et de bonne humeur.

Un grand merci à la communauté mexicaine de Perpignan et merci aussi aux amis et musiciens de Perpignan pour me faire vivre des moments que je n'oublierai jamais.



## Table des matières

Résumé .....	3
Abstract.....	5
Remerciements.....	9
Liste des figures.....	17
Liste des tableaux.....	18
<b>Chapitre 1 - Introduction bibliographique .....</b>	<b>19</b>
1.1. De la théorie des ensembles aux modèles à compartiments .....	19
1.1.1. Ensembles et sous-ensembles .....	20
1.1.2. Dénombrement, Fonction et Variable d'état.....	22
1.1.3. Typologie des modèles à compartiment utilisés en Biologie....	23
1.2. Modèles à compartiments et dynamique hôte-parasite.....	26
1.2.1. Micro-parasites, Macro-parasites et parasites Génomiques ....	30
1.2.2. Modèles pour micro-parasites.....	32
1.2.3. Modèles pour macro-parasites .....	39
1.2.4. Modèles de co-infection (micro-macro-parasites) .....	44
1.2.5. Des modèles pour les parasites génomiques .....	47
1.3. Analyse des modèles hôtes-parasites.....	55
<b>Chapitre 2 - L'impact de la biodiversité sur la transmission de maladies infectieuses ; amplification ou dilution de la trypanosomiase américaine ? .....</b>	<b>63</b>
<i>Trypanosoma cruzi</i> Transmission Dynamics in a Synanthropic and Domesticated Host Community.....	72
ABSTRACT.....	73
AUTHOR SUMMARY.....	74
INTRODUCTION.....	75
MATERIALS AND METHODS .....	78

Modelling vector-borne transmission with vector competition and preferences for blood meals .....	78
Model parameterization to <i>T. dimidiata</i> , <i>T. cruzi</i> and their domesticated and synanthropic host community in the Yucatan peninsula, Mexico .....	82
Analysis of the transmission dynamics of <i>T. cruzi</i> in the Yucatan peninsula, Mexico .....	87
RESULTS.....	89
The standard dynamics of <i>T. cruzi</i> transmission in a village of the Yucatan peninsula. ....	89
Key determinants of <i>T. cruzi</i> transmission dynamic in its domestic and synanthropic hosts.....	91
Potential impacts of changes in the domestic host community on <i>T. cruzi</i> transmission.....	97
DISCUSSION .....	100
REFERENCES.....	107
S1 Appendix : Equilibrium solutions of the SI model of <i>T. cruzi</i> transmission in its host community. ....	115
S2 Appendix : Estimation of vector feeding rates on host species $i$ ( $\alpha_i$ ). .....	120
S3 Appendix : Estimation of the probabilities of transmission of <i>T. cruzi</i> ( $p_{iV}$ and $p_V$ ).....	122
S4 Appendix : The $\mathfrak{R}_0$ expression of the SI model of <i>T. cruzi</i> transmission in its host community. ....	123
S5 Appendix. Impact of <i>T. dimidiata</i> demography on the proportion of indigenous vectors in a village of the Yucatan peninsula.....	127
S6 Appendix. Impact of <i>T. dimidiata</i> blood feeding preferences on the transmission of <i>T. cruzi</i> . ....	128
S7 Appendix. Impact of host community structure on the transmission of <i>T. cruzi</i> .....	129

**Chapitre 3 - Dynamique des retro-transposons au sein d'espèces asexuées ;  
accumulation, élimination ou stabilisation ?..... 130**

Density-dependent selection and copy number variations stabilize the dynamics of transposable elements in asexual populations .....	133
Abstract.....	134
Introduction .....	135
Material and Methods.....	137
The macro-parasite modelling of TE dynamics.....	138
Models with no silencing .....	138
Models with silencing .....	141
A Bernouilli equation for the mean number of TE copies per genome .....	144
Results .....	146
When are TE dynamics stabilized by host-mediated purifying selection? .....	148
What are the equilibrium number of TE copies and the ' <i>demographic load</i> ' affecting the host population? .....	152
Discussion.....	156
The implications of density dependent purifying selection on TE dynamics .....	156
How do molecular mechanisms of silencing contribute to the maintenance of TE? .....	159
How deep can we think about TE as macro-parasites, and <i>vice versa</i> ? .....	161
References.....	164
APPENDIX 1: ECOLOGICAL MODELLING of TE DYNAMICS .....	172
APPENDIX 2: BERNOUILLI EQUATIONS for THE MEAN NUMBER OF TE COPIES per GENOME .....	184
APPENDIX 3: STABILITY ANALYSIS.....	190



Chapitre 4 - Discussion .....	217
4.1. Quel est l'impact de la biodiversité d'hôtes dans la transmission sylvestre de <i>T. cruzi</i> ? .....	221
4.1.1. Des études de cas sur la transmission de <i>T. cruzi</i> en milieu sylvestre. ....	222
4.1.1.1. Effet de dilution de <i>T. cruzi</i> par la diversité de ses hôtes.....	222
4.1.1.2. Absence d'effet apparent de la biodiversité sur la transmission de <i>T. cruzi</i> .....	227
4.1.1.3. <i>In medio stat sanitas</i> ? .....	229
4.1.2. Extension du modèle au milieu sylvestre.....	231
4.1.2. Approche 'réaliste' et approches 'réductionnistes' .....	232
4.1.3. Vers une approche réductionniste de la transmission sylvestre .....	233
4.2. Transferts horizontaux des parasites génétiques entre espèces d'hôtes .....	239
4.2.1. Modélisation de transferts horizontaux.....	240
4.2.2. Impact des transferts horizontaux dans les dynamiques des génomes.....	242
4.2.2.1. Maintien des 'parasites génomiques' au sein des populations ..	242
4.2.2.2. Les hauts taux de TH provoquent l'extinction des populations. .	245
4.2.3. Réseau de transmission vectoriel de 'parasites génomiques' ..	245
4.2.3.1. Transfert hôte-parasite .....	246
4.2.3.2. Transfert vectoriel entre espèces .....	246
4.2.4. Modélisation des TH multi-hôte.....	247
4.3. Conclusion sur la modélisation des systèmes complexes.....	251
Références.....	255

Annexe 1 - Amazonian Triatomine Biodiversity and the Transmission of Chagas Disease in French Guiana: <i>In Medio Stat Sanitas</i> .....	273
Annexe 2 - Evolutionary ecology of Chagas disease; what do we know and what do we need? .....	297

## Liste des figures

Figure 1.1. Construction des modèles à compartiments.....	21
Figure 1.2. Modèle à deux compartiments et son écriture mathématique .....	27
Figure 1.3. Schème d'un modèle micro-parasites ( <i>SI</i> ) et son écriture mathématique en temps continu et en temps discret.....	32
Figure 1.4. A. Dynamique individuelle de l'infection. B. Typologie des modèles à compartiments pour les micro-parasites. ....	34
Figure 1.5. Diagramme de transmission du virus VRS.. .....	37
Figure 1.6. Modèle macro-parasites et son écriture mathématique en temps continu. ....	39
Figure 1.7. Modèle distributionnel macro-parasites et son écriture mathématique en temps continu.....	42
Figure 1.8. Modèle co-infection.....	46
Figure 1.9. Modèle <i>SIS</i> pour les éléments mobiles et son écriture mathématique .....	49
Figure 1.10. Conditions dans lesquelles les éléments mobiles persistent ou amènent la population à son extinction.....	50
Figure 1.11. Modèle parasites génomiques type macro-parasites.....	53
Figure 1.12. Calcul de points d'équilibre et de la stabilité locale du point d'équilibre sans parasites ('disease free equilibrium') du modèle de transmission de micro-parasites écrit sous forme d'équation différentiel ordinaire non linéaire en temps continu.....	57
Figure 1.13. Calcul de points d'équilibre et de la stabilité locale du point d'équilibre sans parasites ('disease free equilibrium') du modèle de transmission de micro-parasites écrit sous forme d'équation en différences (temps discret). .	58

Figure 2.1. Aire de répartition des principaux vecteurs de la maladie de Chagas.....	66
Figure 2.2. Sources alimentaires et possible réseau de transmission de <i>T. dimidiata</i> .....	67
Figure 2.3. Variation de la force d'infection (FOI) par <i>T. cruzi</i> en Guyane Française..	69
Figure 4.1. Relation entre la biodiversité de vecteurs et le risque de transmission..	230
Figure 4.2. Persistance des ET en fonction du taux de TH et du coût de l'élément.....	244
Figure 4.3. A. Modèle à transmission environnementale. B. Modèle à transmission vectorielle.....	250

## Liste des tableaux

Tableau 1. Typologie des modèles à compartiments .....	24
Tableau 2. Analogies entre concepts en écologie et génomique. ....	48

# Chapitre 1 - Introduction bibliographique

Cette introduction à la présentation de mes travaux de thèse est structurée en trois parties complémentaires. La première partie, assez brève, a pour but d'introduire les concepts mathématiques généraux qui permettent la construction de modèles à compartiments. Ces derniers constituent une catégorie de modèles essentiels à de nombreux domaines de la biologie et que j'ai utilisé pour étudier les dynamiques de deux types d'interaction entre hôtes et parasites; celle de micro-parasites au sein d'une communauté d'hôtes vertébrés et celle d'éléments transposables au sein d'une population de génomes. La seconde partie est dédiée à la présentation des modèles à compartiments classiquement utilisés en écologie pour décrire les dynamiques de transmission de micro-parasites (virus, bactéries, protozoaires) et de macro-parasites (helminthes, arthropodes), ainsi qu'à la présentation des premières tentatives d'adapter ces modèles pour déterminer les spécificités de la transmission des 'parasites des génomes' que sont les éléments transposables. L'objectif est alors de faire une présentation générale de cette partie de la 'théorie écologique' qui permette d'une part d'introduire les deux types de modèles que j'ai utilisés pendant mon doctorat, et d'autre part de permettre à des biologistes travaillant sur la dynamique des éléments transposables et sa régulation, de mieux cerner la façon dont ils ont été développés pour l'étude des relations hôtes-parasites. La dernière partie permet d'introduire les principales techniques utilisées pour analyser ces modèles et ainsi faire des prédictions sur les capacités des parasites à envahir des populations composées d'individus susceptibles et sur l'existence (ou non) d'états 'endémiques' caractérisés par la coexistence stable des parasites et de leurs hôtes.

## 1.1. De la théorie des ensembles aux modèles à compartiments

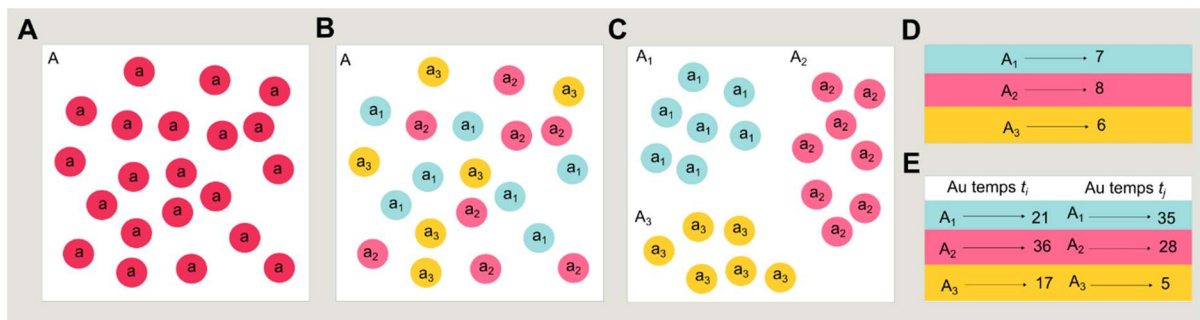
Les mathématiques modernes sont unifiées autour d'un concept très général, qui est celui d'ensemble. Bien que la théorie des ensembles ait été

développée au XIX siècle en réponse à des problèmes liés au continuum des nombres, sa portée est telle qu'elle est devenue le socle des mathématiques pré-existantes et des mathématiques qui ont émergées par la suite. Le concept d'«ensemble» est l'un des plus généraux qui existe en mathématiques. Le concept de «classe», qui est encore plus général, a émergé pour proposer une méta-théorie capable de résoudre des paradoxes formulés au sein de la théorie des ensembles. Compte tenu de la généralité de la théorie des ensembles, il n'est pas surprenant que toute application des mathématiques à la biologie ou à d'autre discipline puisse être formalisée dans ce cadre théorique. Ceci justifie la stratégie adoptée qui consiste à repartir de la théorie des ensembles et à présenter progressivement les éléments mathématiques nécessaires pour définir les modèles à compartiments sous la forme de systèmes dynamiques. Les éléments de la théorie d'ensembles exposés peuvent être consultés dans des ouvrages d'introduction à cette théorie (*e.g.* Kuratowski, 1966 ; Bourbaki, 2006).

### 1.1.1. Ensembles et sous-ensembles

Un ensemble peut être défini comme une collection d'«objets» (Stoll & Enderton, 2018), les objets pouvant correspondre à des «éléments» ou à des «sous-ensembles» constitués par des regroupements d'éléments. On appelle «inclusion» la relation mathématique permettant d'ordonner des ensembles. On dit que l'ensemble  $A$  est contenu dans l'ensemble  $B$  si tous les éléments de  $A$  sont dans  $B$ . Dans ce cas, on dit que  $A$  est un sous-ensemble de  $B$ . Dans le contexte de la modélisation de systèmes biologiques, on se réfère souvent à des populations d'individus qui peuvent correspondre à des ensembles d'organismes, mais également de cellules (Glauche *et al.*, 2009; Nakata *et al.*, 2012; Tindall & Please, 2007) ou d'ARNm (Groenenboom & Hogeweg, 2008 ; 2012). Dans un contexte purement mathématique, on peut définir l'ensemble des nombres réels compris entre 0 et 1000, ou des ensembles plus spécifiques tels que l'ensemble des solutions d'un polynôme à coefficients entiers. On a donc toute liberté de définir la nature des éléments constituant un ensemble comme on le souhaite, à la seule condition de définir cet ensemble sans ambiguïté. Il est même possible de

définir un ensemble sans élément, qui s'appellera un «ensemble vide». De nombreuses situations, en biologie comme dans d'autres domaines d'application des mathématiques, nous amènent à nous intéresser aux éléments d'un ensemble ayant en commun une ou plusieurs caractéristiques. Ces éléments sont alors regroupés au sein de sous-ensembles définis par leurs caractéristiques. Au sein d'un ensemble appelé  $A$  (figure 1.1.A) et correspondant à une population d'individus d'une espèce donnée, on peut par exemple s'intéresser aux sous-ensembles  $a_1$  d'individus n'ayant jamais été en contact avec un pathogène particulier,  $a_2$  étant infectés, ou  $a_3$  ayant réussi à éliminer l'agent infectieux et étant désormais immunisés (figure 1.1.B). Lorsque l'on considère l'ensemble  $A$  et ses sous-ensembles  $A_1$ ,  $A_2$  et  $A_3$  constitués par des éléments des classe  $a_1$ ,  $a_2$  et  $a_3$ , l'ensemble  $A$  est subdivisé en trois parties qui n'ont aucun élément commun de telle façon que si l'on prend tous les éléments de ces sous-ensembles on retrouve la totalité des éléments de l'ensemble  $A$ . Réciproquement, pour chaque élément de l'ensemble  $A$ , on peut toujours déterminer s'il se trouve en  $A_1$ ,  $A_2$  ou  $A_3$ . Si aucun des sous-ensembles n'est vide, on dit que  $A_1$  à  $A_3$  constituent une « partition » de  $A$  (figure 1.1.C).



**Figure 1.1. Construction des modèles à compartiments.** A. Ensemble A. B. L'ensemble A contient des éléments des classes  $a_1$ ,  $a_2$  et  $a_3$ . C. Les sous-ensembles  $A_1$  à  $A_3$  sont une partition de l'ensemble A. D. Association de chaque sous-ensemble à un nombre entier positif. E. Evolution de l'état d'un système du temps  $t$  au temps  $t + 1$ .

Cette idée de partitionner un ensemble en sous-ensembles qui n'ont pas d'élément commun et qui nous permettent de classer chaque élément dans un seul sous-ensemble est à la base d'une grande partie des modèles utilisés en biologie.

Ceux-ci s'appellent des modèles à compartiments. Les compartiments y correspondent à des regroupements d'individus partageant des caractéristiques telles que celles évoquées ci-dessus. Ces sous-ensembles sont alors définis par une règle d'affectation élaborée à partir de l'identification de ces caractéristiques.

Les concepts d'ensemble, de sous-ensemble et d'inclusion sont donc suffisants pour réaliser la première étape de la construction de tels modèles à compartiments qui consistent à définir des catégories auxquelles peuvent appartenir les individus (*e.g.* Caswell, 2001). Néanmoins, à ce stade, la seule chose que le modèle permette est d'affecter les individus à une de ces catégories.

### **1.1.2. Dénombrement, Fonction et Variable d'état**

Un objectif naturel pour un utilisateur de modèles à compartiments, qu'il soit biologiste ou scientifique d'une autre discipline, consistera à dénombrer le nombre d'éléments présents dans chacune des catégories établies. Ce simple dénombrement n'est pas possible en l'état car la théorie des ensembles est très générale et n'est basée sur aucun système numérique. Au contraire, les systèmes numériques, dont les nombres réels ne sont qu'un exemple parmi d'autres, constituent des ensembles particuliers. Le second ingrédient de la construction d'un modèle à compartiment est donc le choix d'un nouvel ensemble qui correspond généralement aux nombres entiers non négatifs. Mathématiquement, la définition de ces deux ensembles d'objets biologiques et des nombres réels n'est cependant toujours pas suffisante pour le dénombrement des éléments présents au sein de chaque sous-ensemble. Il faut de surcroît définir une règle d'association entre ces deux ensembles. Cette règle constitue une «fonction» qui doit ici associer à chaque sous-ensemble biologique un nombre réel unique correspondant au nombre de ces éléments (Figure 1.1.D).

Les fonctions sont des objets mathématiques essentiels pour mettre en place le dénombrement et elles sont par ailleurs au cœur de nombreuses branches

des mathématiques telles que l'optimisation linéaire, l'algèbre, la géométrie ou la théorie des probabilités. Il existe ainsi une gamme très large de fonctions existant en mathématiques que l'on peut utiliser et combiner afin de modéliser des processus supposés, des phénomènes observés ou pour inférer des informations à partir de jeux de données.

L'intérêt principal du développement de modèles à compartiments en biologie est que ceux-ci vont permettre de combiner la description de différents processus qui sont susceptibles de faire varier le nombre d'individus présent dans chacun des sous-ensembles. Ces nombres sont dès lors définis avec une référence au temps  $t$  et ils sont qualifiés de « variables d'état » du système car ils permettent de décrire l'état dans lequel se trouve le système biologique (figure 1.1.E). La représentation des processus ne nécessite pas de concept mathématique nouveau, puisqu'elle se fera par l'intermédiaire de fonctions. Ces fonctions permettront d'associer l'état  $N(t_i)$  du système à un instant  $t_i$  à un deuxième état  $N(t_j)$  du système à un instant  $t_j$ , au travers de la description des processus jugés pertinents pour le problème biologique à modéliser.

### 1.1.3. Typologie des modèles à compartiment utilisés en Biologie

Les modèles ainsi obtenus peuvent appartenir à différents types de systèmes dynamiques selon la représentation du temps que l'on souhaite adopter, et bien entendu suivant la nature de la description des processus inclus dans le modèle. Il est ainsi possible d'adopter différentes typologies de ces modèles (*p. g.* Otto & Day, 2007, p. 193-207). Celle proposée dans le tableau 1 s'organise autour de propriétés élémentaires des systèmes biologiques qui conduisent à construire des modèles de natures mathématiques différentes.



Type de modèle	Temps discret	Temps continu
A Linéaire	$R(N(t), t) = R(N(t))$	$\frac{dN(t)}{dt} = r(N(t))$
B Non-linéaire	$N(t + 1) = R(N(t))N(t)$	$\frac{dN(t)}{dt} = r(N(t))N(t)$
C Non-linéaire, non autonome	$N(t + 1) = R(N(t))N(t) + M(t)$	$\frac{dN(t)}{dt} = r(N(t))N(t) + m(t)$
D Non-linéaire, non autonome à coefficients non constants	$N(t + 1) = R(N(t), t)N(t) + M(t)$	$\frac{dN(t)}{dt} = r(N(t), t)N(t) + m(t)$

**Tableau 1. Typologie des modèles à compartiments.** Les  $N_i$  sont les variables d'état,  $N(t) = (N_1(t), N_2(t), \dots, N_i(t), \dots)$ . Les fonctions  $R(N(t), t)$  et  $r(N(t), t)$  peuvent correspondre à une variation de type déterministe ou aléatoire.  $M(t)$  et  $m(t)$  sont les termes de forçage.

La première dichotomie entre modèles concerne la représentation du temps. On peut distinguer les modèles en temps discret dont les unités temporelles prennent des valeurs numériques entières (0, 1, 2, ...) ou les modèles en temps continu dans lesquels le temps est associé à l'ensemble des nombres réels non négatifs ou à des intervalles de nombres réels non négatifs. Les équations décrivant l'évolution du système sont alors de natures différentes puisqu'elles correspondent à des équations aux différences dans le premier cas, et des équations différentielles ordinaires dans le second. Ce choix peut avoir des conséquences sur les prédictions obtenues ultérieurement puisque les équations aux différences sont connues pour générer des dynamiques plus instables (May, 1976) pouvant conduire à des régimes chaotiques dès la dimension 1, alors que ceux-ci requièrent d'atteindre la dimension 3 lorsque le système est constitué d'équations différentielles ordinaires. L'existence de dynamiques chaotiques a ainsi été reportée à la suite de l'utilisation de ce type de modèle en dynamique de populations (Costantino *et al.*, 1997 ; Upadhyayn, 2000) et, plus récemment, dans des modèles de dynamique d'expression des gènes (Heltberg *et al.* 2019).

La seconde dichotomie importante est liée à la prise en compte d'interactions entre les individus répartis dans les différentes catégories du modèle. En effet, la modélisation de ces interactions conduit à définir des taux, par

exemple de reproduction ou de survie, qui dépendent du nombre d'individus présents dans une ou plusieurs des catégories. Là encore, les modèles générés en en absence et en présence de telles interactions sont de natures très différentes puisque les premières sont des équations linéaires alors que les secondes sont des équations non-linéaires. Ce choix a des conséquences importantes puisque seules les équations non-linéaires sont susceptibles de conduire à des états d'équilibre stables non-triviaux, c'est-à-dire des états d'équilibre stables du système dans lesquels il existe au moins un sous-ensemble non-vide. Les modèles linéaires ne permettent eux de prédire que des dynamiques de croissance non-bornée ou des convergences vers 0, c'est-à-dire un état d'équilibre stable dans lequel tous les sous-ensembles sont vides.

La troisième différence qualitative tient à l'existence d'un forçage qui peut correspondre à des gains ou des pertes d'individus qui sont indépendant(e)s du nombre d'individus présents dans les différentes catégories. On parle donc de forçage car les variations engendrées sont indépendantes de l'état du système et correspondent à l'intervention de forces qui lui sont extérieures. Un exemple simple issue de la dynamique de population est celui d'un terme d'immigration qui est indépendant du nombre d'individus déjà présent localement (Rabinovich *et al.*, 1990, et chapitre 2) et qui peut être rendu dépendent du temps pour décrire les variations saisonnières dans ce processus de dispersion (Gourbière *et al.*, 2008). Les modèles ainsi générés sont dit 'non-autonomes' puisque la dynamique de leurs variables d'états ne peut être prédite de façon autonome, *i. e.* uniquement à partir de ces variables, mais nécessitent la connaissance de la fonction de forçage.

La dernière distinction que nous avons choisi de faire dans cette typologie oppose les modèles dont les fonctions ne dépendent pas du temps et ceux dont les fonctions en dépendent de façon déterministe ou de façon aléatoire. Ces différences sont importantes sur le plan biologique puisqu'elles permettent de tenir compte d'interactions avec l'environnement abiotique au travers de variations saisonnières (*e. g.* Koutangni *et al.*, 2018, Castillo-Chavez *et al.*, 2011) ou de

changements aléatoires des facteurs du milieu (*e.g.* O' Cinneide, 1984). De nouveau, elles conduisent à construire des modèles de natures mathématiques différentes puisque les premiers sont à coefficients constants alors que les seconds sont à coefficients non-constants et que les derniers ne sont plus déterministes mais stochastiques.

Il est assez intéressant de constater que bien que tous ces objets mathématiques soient disponibles pour tous les sujets de la biologie que l'on pourrait vouloir modéliser, il existe le plus souvent des tendances historiques qui semblent limiter la diversité des usages au sein d'une même thématique. À titre d'exemple, la modélisation des interactions entre hôtes et macro-parasites est très majoritairement faite sur la base de modèles constitués d'équations différentielles ordinaires (*e.g.* Roberts, 1995 ; Peacock *et al.*, 2018) et ce même pour des espèces exposées à des climats tempérés marquées par une forte variabilité saisonnière (*e.g.* Koutangi *et al.*, 2018). La théorie dans ce domaine est en effet dominée par l'enrichissement du modèle séminal de Anderson & May (Anderson & May, 1978 ; May & Anderson, 1978) et ne s'en écarte que très rarement (*e.g.* Worden & Porco, 2017).

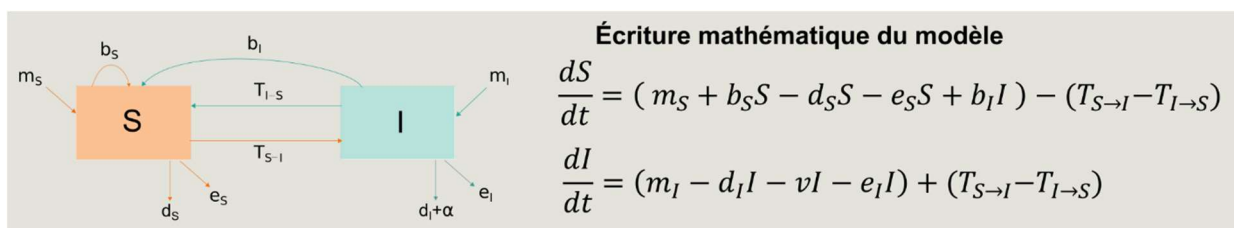
Dans la seconde partie de cette introduction je présenterais les principaux types de modèles à compartiments employés pour décrire les dynamiques d'infection.

## 1.2. Modèles à compartiments et dynamique hôte-parasite

Les modèles à compartiment (tableau 1) formalisés mathématiquement sous forme de systèmes d'équations différentielles ordinaires ou de systèmes d'équations aux différences peuvent de part leur grande généralité trouver des applications dans de nombreux domaines de la biologie allant de la dynamique de genes (*e.g.* Harnevo & Agur, 1991) à la dynamique d'écosystèmes (*e.g.* Coskun,

2018). Dans mon travail de doctorat, je me suis intéressée aux applications de ces modèles à l'étude des dynamiques de transmission d'un trypanosome responsable d'une maladie tropicale (Chapitre 2) et d'éléments transposables (Chapitre 3). L'application de ces modèles à des problématiques particulières conduit à en étudier des formes particulières qui reflètent bien entendu la nature du problème abordé, mais également, comme évoqué ci-dessus, les usages. Avant de présenter de façon plus précise les familles de modèles utilisées dans ces deux chapitres, je vais présenter un modèle à compartiment le plus simple possible et dont la structure permet de rendre compte des processus essentiels des dynamiques hôtes-parasites.

Ce modèle à compartiment possède deux compartiments qui représentent la structuration minimale nécessaire pour caractériser la transmission, à savoir une partition en individus de classe  $C_1$  et  $C_2$ . Par simplicité, on associera la catégorie  $C_1$  aux individus 'susceptibles' ( $S$ ) et la catégorie  $C_2$  aux individus 'infectés' ( $I$ ) (figure 1.2). La catégorie  $S$  correspond aux individus qui ne portent aucun parasite, tandis que la catégorie  $I$  doit ici être entendue dans un sens large, on verra par la suite qu'elle peut correspondre soit aux individus infectés qui portent au moins un parasite (voir section 1.2.2. 'Modèles pour micro-parasites') soit aux individus infectés par un seul parasite. Dans ce second cas d'autres compartiments devront être ajoutés pour suivre le nombre d'individus porteurs de 2,3, ... parasites, voir partie 1.2.3. 'Modèles pour macro-parasites').



**Figure 1.2. Modèle à deux compartiments et son écriture mathématique.** Les compartiments des individus susceptibles et des individus infectés sont  $S$  et  $I$ . Les taux des naissances sont  $b_s$  et  $b_i$ . Les taux de décès sont  $d_s$  et  $d_i$ . La mortalité additionnelle pour les individus infectés est  $\nu$ . Les individus arrivant à la population par migration sont  $m_s$  et  $m_i$ . Les taux d'individus émigrant

de la population sont  $e_S$  et  $e_I$ . Les taux de transferts entre les deux compartiments sont  $T_{S \rightarrow I}$  et  $T_{I \rightarrow S}$ .

Pour pouvoir prédire les variations du nombre (ou de la proportion) d'individus présents dans chaque compartiment il faut alors modéliser les processus biologiques correspondants à des échanges entre ces compartiments et à des flux d'entrées et de sorties de chacun d'eux. A l'évidence, la fonction associée au passage du compartiment susceptible au compartiment infecté ( $T_{S \rightarrow I}$ ) permet de tenir compte de l'acquisition du parasite par transmission horizontale. Le lien du compartiment infecté au compartiment susceptible correspond lui à l'élimination du ou des parasite(s) ce qui se fait par intermédiaire d'une fonction ( $T_{I \rightarrow S}$ ) ou par la production de jeunes susceptibles. Les flux d'entrée sont pour leur part associés à des processus d'immigration ( $m_S, m_I$ ) et de natalité des hôtes en provenance d'hôtes susceptibles ou infectés ( $b_S, b_I$ ), alors que les flux de sortie décrivent la mortalité ( $d_S, d_I$ ) et l'émigration de ces mêmes hôtes ( $e_S, e_I$ ). La virulence des parasites est le plus souvent incluse dans ces modèles sous la forme d'une mortalité additionnelle ( $v$ ) qui augmente le taux de sortie du compartiment infecté.

Dans la vaste majorité des modèles épidémiologiques, la formalisation mathématique est obtenue en adoptant une représentation continue du temps, ce qui conduit à l'écriture de systèmes d'équations différentielles ordinaires donnant la vitesse de variation du nombre d'individus présents dans chacun des compartiments comme la somme des flux d'entrée et de sorties qui leur correspondent. La formulation mathématique du modèle se trouve dans la figure 1.2.

Les deux parties qui composent chaque équation différentielle correspondent à deux catégories de processus impliqués dans la dynamique de l'interaction ; la démographie d'hôtes et la transmission des parasites. La troisième composante essentielle des systèmes hôtes-parasites, à savoir la dynamique

d'infection à l'intérieur de chacun des individus hôtes, apparaît elle, dans chacune de ces parties au travers de la définition des termes de passage d'un compartiment à l'autre. Cette description reste ici minimaliste puisqu'elle ne tient compte que de deux possibilités ; le passage au stade infectieux et l'élimination du parasite avec retour au compartiment susceptible. Grâce à cette représentation on perçoit d'ors et déjà que ces modèles seront intrinsèquement non-linéaires puisque la transmission est associée à des interactions (contacts) entre individus. La prise en compte ou non de processus d'entrée déterminera en outre si le système d'équations différentielles ordinaires non-linéaires est autonome ou non (tableau 1).

L'obtention d'une description plus élaborée de ces trois catégories de processus (démographie, transmission, infection) passe généralement par l'extension de la structure décrite ci-dessus à un plus grand nombre de compartiments. Ceci permet notamment de tenir compte de différences entre individus (en termes d'exposition à l'infection, de stades dans le développement de l'infection et/ou de sensibilités au parasite), ou de dénombrer le nombre de parasites infectant chaque hôte. Ces deux types d'extensions sont celles qui ont été développées pour la modélisation des 'micro-parasites' et des 'macro-parasites'. Leur présentation est l'objet des parties 1.2.1. à 1.2.3. L'une comme l'autre conduit à écrire des systèmes contenant autant d'équations différentielles ordinaires que de compartiments dans le modèle, mais elles ne modifient pas la nature des objets mathématiques obtenus.

Notons, avant d'entamer la description de ces modèles plus complexes, que la description ci-dessus est, comme les modèles développés dans ma thèse et par la majorité des épidémiologistes, purement déterministe. Il est néanmoins possible de décrire les taux (de passage, d'entrée et/ou de sortie) par des distributions de probabilité ou d'ajouter des perturbations décrites également par des variables aléatoires. Des exemples de modèles à compartiment stochastiques peuvent être

consultés dans la revue de Jacquez & Simon (1993) et dans Greenwood & Gordillo (2009).

### **1.2.1. Micro-parasites, Macro-parasites et parasites Génomiques**

Il existe deux grandes classes de modèles à compartiments construits pour étudier les dynamiques d'interaction entre hôtes et parasites. La première est dédiée à l'étude des micro-parasites (virus, bactéries, protozoaires) alors que la seconde est adaptée à l'étude des macro-parasites (helminthes et arthropodes). Cette bifurcation entre les modèles 'micro' et 'macro' parasites est héritée d'un classement des parasites selon leur taille et leurs caractéristiques biologiques (Anderson & May, 1992, p. 16). Les micro-parasites y sont ainsi définis comme les formes de vie caractérisées par une petite taille, un temps de génération court, des taux de reproduction directe à l'intérieur de l'hôte extrêmement élevés, et une tendance à induire une immunité permettant d'éviter la réinfection chez les hôtes qui survivent à la première infection. Les macro-parasites correspondent eux aux organismes possédant un temps de génération long et dont la multiplication directe à l'intérieur des hôtes est soit absente soit faible. La réponse immune qu'ils provoquent dépend du nombre de parasites portés par l'individu hôte concerné et a tendance à être de courte durée. Les infections par ces parasites tendent donc à être persistantes, la réinfection faisant croître graduellement la charge parasitaire au cours de la vie de l'hôte et les effets de cette infection étant proportionnels à cette charge.

Bien que les auteurs soulignent que le classement en micro et macro-parasites représente les extrêmes d'un continuum, la modélisation des dynamiques hôtes-parasites repose elle sur une distinction marquée entre ces deux extrêmes. La première catégorie de modèles est construite en utilisant le fait que la reproduction interne des micro-parasites est très rapide et qu'on n'a donc pas à les dénombrer à l'échelle de l'individu hôte. Ceci permet de ne pas avoir à faire de différence entre individus infectés suivant le nombre de parasites qu'ils

portent, ce qui correspond effectivement le plus souvent aux données épidémiologiques disponibles. La seconde catégorie de modèles est construite en considérant que la reproduction interne des macro-parasites est lente et qu'il est nécessaire de connaître leur nombre pour déterminer leurs effets à l'échelle individuelle. Il n'est dès lors plus possible de regrouper les individus infectés au sein d'une même catégorie mais il faut les séparer en fonction du nombre de parasites qu'ils portent. Ceci conduit à définir des catégories correspondant aux hôtes porteurs de 0,1,2, ... parasites. Dans les deux cas, on fait appel à des modèles à compartiments qui constituent des systèmes d'équations différentielles ordinaires non-linéaires. Dans le premier cas, le nombre de compartiments est ajusté afin de décrire les différences inter-individus (d'exposition, de développement de l'infection et/ou de sensibilité au parasite) mais il reste fini (voir 1.2.2. Modèles micro-parasites), alors que dans le second cas le nombre de compartiments est considéré comme infini (voir partie 1.2.3. Modèles pour macro-parasites).

Bien que l'essentiel de la théorie des interactions entre hôtes et (micro, macro) parasites ait été développé en relation avec l'étude des maladies affectant l'homme (Anderson & May, 1992), la faune sauvage ou des élevages (*e. g.* Keeling & Rohani, 2008), ces modèles peuvent bien entendu être utiles pour l'étude de toutes dynamiques impliquant deux entités dont l'une se multiplie au dépend de l'autre en alternant des phases de transmission et des phases d'infection. Un type de parasites qui n'avait pas été discuté lors de la mise en place de la typologie micro-macro parasites est celles des parasites génomiques.

Les parasites génomiques peuvent être définis comme des répliqueurs non-cellulaires possédant leurs propres matériel génétique mais dépendant de leurs hôtes pour différentes fonctions associées à l'utilisation de cette information, ce qui inclue notamment la réplication et la synthèse de protéines (Raoult & Forterre, 2008 ; Irazzo *et al.*, 2016). Ces éléments génomiques imposent donc vraisemblablement un coût à leurs hôtes, même si ceux-ci restent parfois difficiles

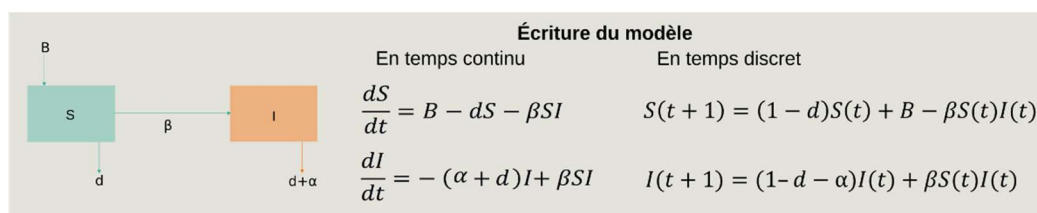


à quantifier. Ces parasites incluent notamment les virus, plasmides et éléments transposables, et peuvent se transmettre de façon horizontale ou verticale (Iranzo & Koonin, 2018). Dans la suite de ce document, on conservera l'appellation de 'parasites génomiques' tout en sachant qu'ils peuvent également avoir des effets positifs pour leurs hôtes (Belyayev, 2014; Jordan *et al.*, 2003; Mi *et al.*, 2000). On continuera également à classer les virus dans la catégorie « micro-parasites » en référence au type de modèle qui sont depuis longtemps utilisés pour étudier leurs dynamiques (*e.g.* Imran *et al.*, 2018; Xia *et al.*, 2015; Zhu *et al.*, 2018).

L'adaptation des théories développées en écologie pour aider à comprendre la dynamique de ce type de parasites, et notamment des éléments transposables, a été suggérée plusieurs fois au cours des dix dernières années dans le contexte du développement d'une 'Écologie du Génome' (Brookfield, 2005 ; Venner *et al.*, 2009 ; Mauricio, 2004). Dans la suite de cette introduction, après avoir présenté ce que sont les modèles micro et macro parasites, j'évoquerai les premiers essais réalisés dans ce sens, ce qui permettra de commencer à introduire la proposition faite au chapitre 3 qui consiste à adapter les modèles pour macro-parasites à l'étude de la dynamique des retro-transposons au sein de populations de génomes.

### 1.2.2. Modèles pour micro-parasites

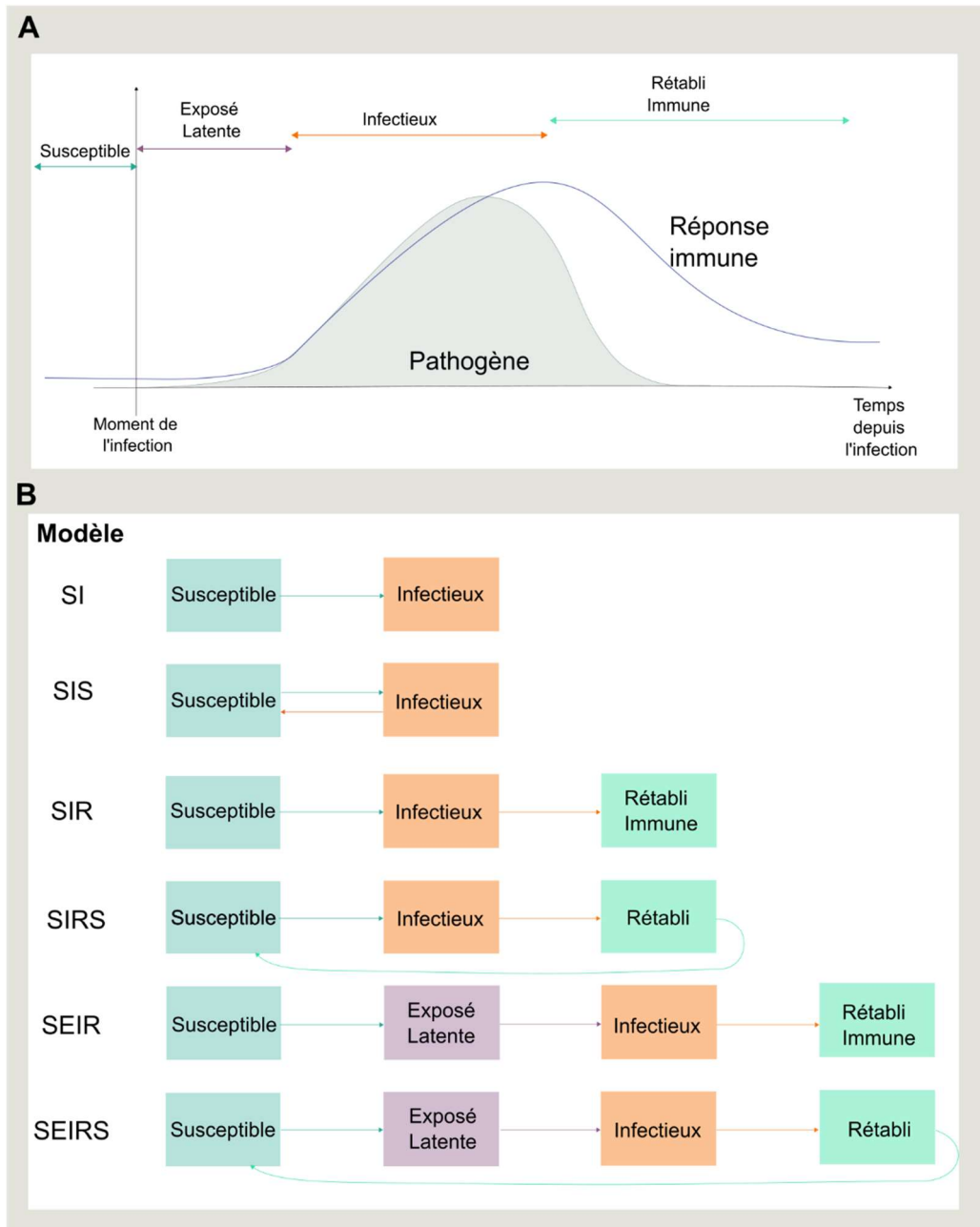
Le plus simple des modèles micro-parasites est basé sur une partition de la population d'hôtes en individus susceptibles et infectés, telle que celle présentée dans la figure 1.3.



**Figure 1.3. Schème d'un modèle micro-parasites (SI) et son écriture mathématique en temps continu et en temps discret. Les compartiments avec**

*des individus susceptibles et infectés sont  $S$  et  $I$ . Le nombre de naissances est  $B$ . Le taux de décès est  $d$ . Le taux de décès additionnel des individus infectés est  $\alpha$ . Le taux de passage des individus du compartiment  $S$  vers le  $I$  est  $\beta$ .*

La reproduction de l'hôte  $y$  est représentée sous la forme d'un terme de forçage ( $B$ ) et sa mortalité par tête  $y$  est supposé constante ( $d$ ), ce qui permet d'assurer qu'en absence de parasite la population se stabilise à un niveau d'équilibre. La transmission du parasite se fait ici de façon horizontale et par contact direct. Le nombre des contacts entre hôtes est supposé être proportionnel au produit de l'abondance des individus susceptibles ( $S$ ) et de celle des individus infectés ( $I$ ). Cette loi d'action de masse est la façon la plus standard de modéliser la fréquence des interactions entre deux catégories d'individus en écologie. Dans les modèles dans lesquels il n'a pas un compartiment spécifique pour différencier les individus infectés en stade de latence et infectieux, il est commun de considérer que les individus dans le compartiment infecté sont également infectieux. Le coefficient  $\beta$  rend compte à la fois de la mobilité des individus et de la probabilité que l'individu susceptible soit infecté lors d'un contact avec un individu infectieux. Le parasite est supposé imposer une mortalité additionnelle  $\alpha$  aux individus infectés. Le modèle ainsi obtenu est bien une forme particulière du système général présenté dans la figure 1.2. C'est à partir d'un tel système que s'est élaboré la représentation de la dynamique d'infection et/ou des hétérogénéités des niveaux de risque d'exposition ou de sensibilité des individus. L'introduction de nouveaux compartiments correspondant aux différents stades épidémiologiques dans lesquels peuvent se trouver les individus s'est fait de façon consensuelle car elle repose sur des représentations relativement simples et partagées de la dynamique d'infection à l'échelle individuelle (figure 1.4.A). La complexification du modèle de base pour tenir compte de différents facteurs (*e.g.* comportement, structure spatiales ou temporelles, structure génétique,...) pouvant faire varier l'exposition à l'infection et/ou les effets de l'infection entre les individus d'une population est, elle, beaucoup plus diversifiée voir hétéroclite. Ceci explique en partie que les typologies des modèles micro-parasites reposent sur la compartimentation permettant de décrire la dynamique d'infection à l'échelle individuelle.



**Figure 1.4. A. Dynamique individuelle de l'infection.** Figure adaptée de Keeling & Rohani (2008, p. 4). La courbe pleine en gris représente la dynamique du pathogène et la courbe bleue représente la réponse immunitaire de l'hôte. Un hôte peut traverser les quatre stades ; susceptible, exposé latent, infectieux et rétabli immune. **B. Typologie des modèles à compartiments pour les micro-parasites.** Source : Vynnycky & White (2010, p. 17). Les 6 modèles ; *SI*, *SIS*, *SIR*, *SIRS*, *SEIR*, *SEIRS* permettent de capturer un grand nombre de dynamiques des micro-parasites.

La complexification du modèle de base pour tenir compte de différents facteurs (*e.g.* comportement, structure spatiales ou temporelles, structure

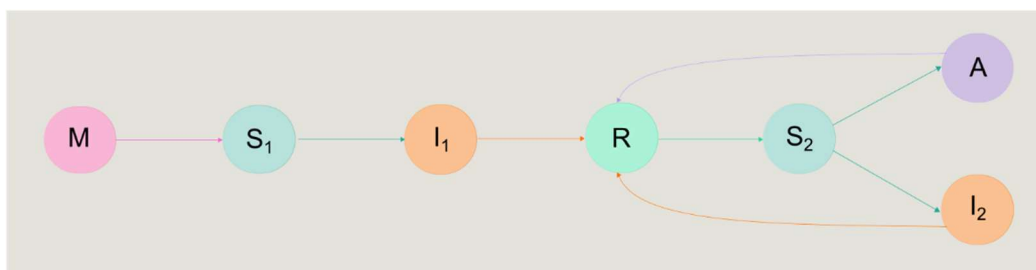
génétique...) pouvant faire varier l'exposition à l'infection et/ou les effets de l'infection entre les individus d'une population est, elle, beaucoup plus diversifiée voir hétéroclite. Ceci explique en partie que les typologies des modèles micro-parasites reposent sur la compartimentation permettant de décrire la dynamique d'infection.

La typologie présentée par (Vynnycky & White, 2010, p. 16) et illustrée dans la figure 1.4.B reprend la terminologie standard consistant à nommer les modèles (*SI*, *SIS*, *SIR*, *SIRS*, *SEIR*, *SEIRS*) en fonction des compartiments dont ils tiennent compte. Le premier type de cette terminologie correspond au modèle décrit dans la figure 1.3 et pour lequel les individus initialement susceptibles peuvent devenir infectieux sans pouvoir éliminer l'infection. Ce modèle *SI* devient *SIS* lorsque les individus infectieux peuvent éliminer l'infection et redevenir susceptibles par guérison. Si la guérison s'accompagne de la mise en place d'une immunité permettant de ne plus être infecté par le même parasite, il est nécessaire de ne pas considérer les individus guéris comme 'susceptibles' mais uniquement comme 'rétablis'. Ceci conduit à la construction de modèle *SIR* si l'immunité est acquise de façon permanente, ou *SIRS* si l'immunité n'est que transitoire puisque dans ce cas l'individu pourra redevenir susceptible. Finalement, lorsqu'il est nécessaire de tenir compte du fait qu'un individu puisse dans un premier temps être infecté sans être infectieux car la charge parasitaire n'est pas encore suffisamment élevée, on ajoute un stade dit 'exposé' et l'on construit des modèles *SEIR* ou *SEIRS*. La prise en compte de ces différents processus (guérison, rétablissement, acquisition et perte d'immunité) permet donc d'affiner la description de la dynamique d'infection à l'échelle individuelle et celle de l'état épidémiologique de la population. Notons que ces processus sont généralement décrits de façon linéaire, c'est-à-dire par un taux individuel (par exemple de guérison) ne dépendant pas du nombre ni de l'état des autres individus présents dans la population. Ces complexifications peuvent donc jouer sur la dimension du modèle, en modulant le nombre de catégories et d'équations, mais elles ne changent pas la nature du modèle en cela qu'elles ne contribuent généralement pas à l'introduction de termes non-linéaires ou de forçage.

L'intérêt d'une telle typologie est bien entendu de pouvoir classer les modèles développés et comparer leurs résultats. Ceci est d'autant plus intéressant que ces modèles (*SI*, *SIS*, *SIR*, *SIRS*, *SEIR*, *SEIRS*) constituent des modèles à compartiments qui sont définis de façon suffisamment simple pour qu'ils puissent être mis en œuvre pour obtenir des résultats théoriques très généraux, comme pour obtenir des prédictions sur des systèmes biologiques particuliers. Ils ont ainsi donné naissance à un certain nombre de ressources qui peuvent être utilisées sans avoir à refaire de développements théoriques dans la mesure où l'on adopte un de ces modèles et ses hypothèses comme représentation du système biologique étudié. C'est le cas par exemple des formules donnant la vitesse d'émergence d'un parasite (sur le calcul de laquelle on reviendra dans la partie 1.3. Analyse des modèles hôtes-parasites) qui ont été obtenues pour chacun de ces modèles et d'autres déclinaisons (voir Keeling & Rohani, 2008 ; Dieckmann, Metz, Sabelis, & Sigmund, 2002) pour des présentations synthétiques). Ces ressources sont utilisées par les organismes de santé publique pour identifier des zones à risque et pour anticiper l'effet de changements climatiques sur ces risques (*e.g.* Cordovez *et al.*, 2014; Ogden *et al.*, 2014; Rocklöv *et al.*, 2016) ou prévenir la diffusion d'une épidémie après émergence (Massad *et al.*, 2010). Bien entendu, l'extrême flexibilité de ces modèles autorise aussi la construction de modèles intégrant des éléments propres à un système ou un contexte biologique particulier. La très grande diversité de modèles ainsi générés ne permet pas d'en rendre compte de façon complète, mais on peut illustrer par un exemple la façon dont l'on peut partir d'un des modèles représentés dans la figure 1.4.B pour construire un objet plus spécifique.

Récemment, Yamin *et al.* (2016) ont ainsi proposé de rendre de compte de la circulation d'un virus respiratoire syncytial (VRS) en étendant un modèle *SIR* (figure 1.5). Ce virus est la principale cause d'infection des poumons et des voies respiratoires chez l'homme. Il constitue la cause la plus commune d'hospitalisation d'enfants aux États-Unis et il produit plus de 10.000 décès par an chez les

personnes âgées. En 2015, l'OMS estimait que les vaccins en développement contre ce virus seraient mis sur le marché dans les 10 années suivantes.



**Figure 1.5. Diagramme de transmission du virus VRS.** Les individus naissent immunes dans la catégorie  $M$ , ils perdent leur immunité et passent à la catégorie  $S_1$ . S'ils sont infectés, ils passent à la catégorie  $I_1$ . Après l'infection, ils passent à la catégorie  $R$  où leur immunité est temporaire, quand ils perdent cette immunité ils passent à la catégorie  $S_2$ . À cet stade, ils peuvent soit être infectés à nouveau mais avec une plus faible infection ( $I_1$ ) ou ils peuvent devenir asymptomatiques ( $A$ ), pour finalement revenir à la catégorie  $R$ .

Le modèle proposé par Yamin et ses collaborateurs a été développé pour évaluer l'efficacité potentielle de campagnes de vaccinations dirigées vers différentes catégories d'âges. Celui-ci inclut sept types de compartiments définis pour décrire plus finement l'immunité à ce virus que ne le permettaient les modèles standards. Les individus possèdent une immunité transmise maternellement à la naissance ( $M$ ) mais ils la perdent en quelques mois pour devenir susceptibles ( $S_1$ ). Ils sont alors infectés ( $I_1$ ) au moins une fois avant 3 ans. La majorité d'entre eux éliminent l'infection tout en conservant une immunité pour plusieurs mois ( $R$ ). À l'issue de cette période ils sont susceptibles à une seconde infection ( $S_2$ ), mais celle-ci sera toujours de plus faible intensité ( $I_2$ ) voir asymptomatique ( $A$ ). Cette structure épidémiologique est combinée à une structure en âge afin de pouvoir envisager des stratégies de vaccination ciblant différentes catégories d'âge. Après estimation des paramètres du modèle grâce à des données d'infectiologie (charges virales chez des individus de différentes catégories) et de comportement (contacts sociaux entre les différentes catégories d'individus), celui-ci est donc utilisé pour simuler différentes interventions de santé publique dans une démarche similaire à celle qui sera adoptée au chapitre 2 de ce document. L'étude conclut que le programme de vaccination le plus efficace pour limiter le nombre de

nouveaux cas dans l'ensemble de la population consiste à faire vacciner les enfants de moins de 5 ans. Ceci s'explique par une contribution individuelle à la transmission qui est deux fois plus élevée pour cette classe d'âge que pour les personnes âgées qui constituent la deuxième classe d'âges à cibler en priorité. L'effet est tellement fort que cibler les enfants produirait une meilleure protection à cette seconde classe d'âge que sa propre vaccination ! Bien que le modèle ci-dessus ait perdu en généralité lors de la définition de structures particulières et de l'utilisation de jeux de données spécifiques à certains états d'Amérique, il démontre à quel point ces modèles à compartiments peuvent nous renseigner efficacement sur la dynamique de l'interaction entre hôtes et parasites.

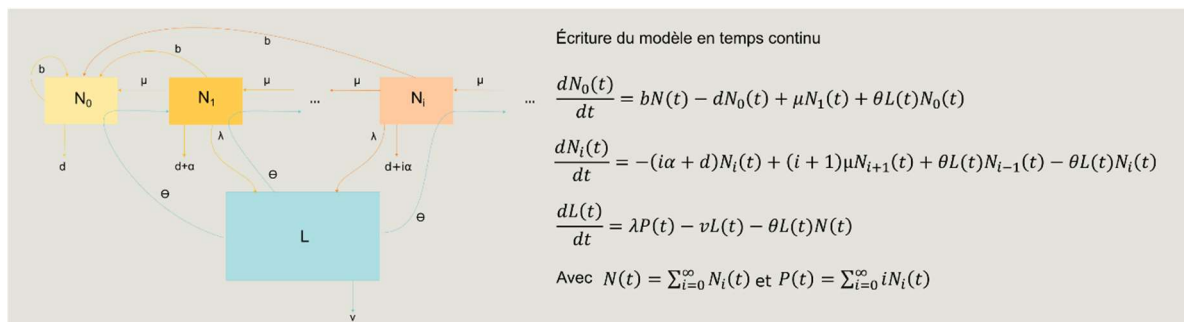
L'utilisation de tels modèles à compartiment dans l'étude des épidémies est récurrente depuis la publication des modèles de Ross sur la malaria (Bacaër, 2011; Bomblies, 2014; Mandal *et al.*, 2011; Moiroux *et al.*, 2013). De nombreux modèles ont également été développés pour décrire les épidémies de virus de la dengue (Zhu *et al.*, 2018), d'Ebola (Xia *et al.*, 2015) ou de Zika (Imran *et al.*, 2018). De même pour des maladies d'origine bactérienne comme la maladie de Lyme (Wang & Zhao, 2017), le choléra (Grad *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2013; Mari *et al.*, 2012; Njagarah & Nyabadza, 2015; Wang & Liao, 2012), la syphilis (Iboi & Okuonghae, 2016; Milner & Zhao, 2010), la tuberculose (Marx *et al.*, 2018; Okuonghae & Ikhimwin, 2016; Ozcaglar *et al.*, 2012), ou encore pour des maladies produites par des protozoaires comme la Leishmaniasis (Chapman *et al.*, 2015) et la maladie de Chagas (Nouvellet *et al.*, 2015).

Cette partie de la modélisation en écologie parasitaire est donc très développée et les nombreux livres qui lui sont dédiés témoignent de l'importance qu'ont joué et que jouent encore les modèles à compartiments dans le contrôle des maladies humaines (Anderson & May, 1992; Brauer, 2008; Dieckmann, Metz, Sabelis, & Sigmund, 2002). Si ces modèles 'micro-parasites' conviennent manifestement à la modélisation de parasites génomiques de type viraux, nous

verrons qu'ils ne sont par contre pas très adaptés à l'analyse de la dynamique d'éléments transposables.

### 1.2.3. Modèles pour macro-parasites

Comme expliqué dans la section 'Microparasites, Macroparasites et Parasites Génomiques', la charge parasitaire (nombre de parasites) portée par un individu hôte influence la réponse immune, ainsi que l'effet sur l'hôte et les taux de transmission à d'autres individus. Or la charge parasitaire est effectivement connue pour être très variable entre individus et ceci pour de nombreux parasites de ce type. Ce phénomène d'agrégation est en fait tellement reproductible que certains le considère comme la 'première loi du parasitisme' (Poulin, 2007). Il est donc indispensable de tenir compte de cette distribution pour comprendre la dynamique des interactions hôtes-macro-parasites. Le modèle le plus simple les décrivant est basé sur une partition de la population d'hôtes en individus porteurs de 0 parasite, de 1 parasite, de 2 parasites, ... et ce jusqu'à une infinité de parasites (figure 1.6).



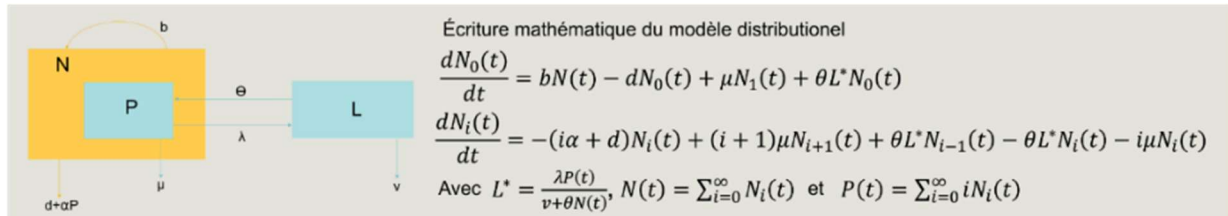
**Figure 1.6. Modèle macro-parasites et son écriture mathématique en temps continu.** Les compartiments des individus portant 0, 1, ..., i, ... macro-parasites sont  $N_0, N_1, \dots, N_i, \dots$ . Le compartiment avec les macro-parasites au stade larvaire dans l'environnement est  $L(t)$ . Le taux de naissances d'hôtes est  $b$ , le taux de décès d'hôtes est  $d$ , l'impact d'un macro-parasite sur l'hôte qui le porte est  $\alpha$ . Le taux de décès des larves dans l'environnement est  $v$ . La production de larves par individu relâchées dans l'environnement est  $\lambda$ . Le taux auquel un macro-parasite meurt à l'intérieur d'un hôte est  $\mu$ . Le taux auquel un macro-parasite au stade larvaire dans l'environnement infecte un hôte est  $\theta$ . L'écriture mathématique du modèle en temps discrete se fait de façon analogue à celle du modèle SI présenté dans la figure 1.3.



Ce modèle est donc constitué d'une infinité d'équations différentielles ordinaires décrivant les variations des nombres d'individus porteurs de  $i = 0, 1, 2, \dots$  parasites, ici notés  $N_i(t)$ . En absence de transmission congénitale, la première de ces équations prend une forme particulière car l'ensemble des hôtes naissants apparaissent dans le compartiment  $i = 0$  (figure 1.6). On y trouve une description explicite de la reproduction des hôtes sous la forme de taux de reproduction ( $b$ ) et de mortalité ( $d$ ) par tête qui sont supposés constants. Le nombre de naissance est donc donné par le produit  $bN(t)$ , où correspond à la taille de la population d'hôtes, et le nombre de décès au sein de la catégorie  $i = 0$  est plus simplement  $dN_0(t)$ . Ces deux termes décrivant la démographie des hôtes sont complétés par un taux de passage (depuis la catégorie  $i = 1$ ) qui correspond à la possible mort d'un parasite à l'intérieur d'un hôte porteur d'exactly 1 parasite,  $\mu N_1(t)$  où  $\mu$  est le taux de mortalité intra-hôte par parasite. Le dernier terme de cette équation décrit la transmission elle-même. Elle correspond au taux d'acquisition d'un parasite qui fait quitter les individus concernés de la catégorie  $i = 0$ . Son expression nécessite quelques explications supplémentaires. Pour ce type de parasites, la transmission horizontale se fait classiquement par contacte d'un hôte avec une larve présente dans l'environnement, et non plus par contacte directe entre un hôte susceptible et un hôte infecté. Les contacts hôtes-larves peuvent néanmoins être supposés s'établir selon le même principe qu'entre deux individus hôtes, c'est-à-dire selon une loi d'action de masse. La force d'infection s'exerçant sur un hôte, qui correspond à la probabilité qu'une larve entre dans un individu par unité de temps, est alors donnée par le produit du nombre de larve  $L(t)$  et d'une constante de proportionnalité  $\theta$  qui rend compte simultanément de la mobilité des hôtes et de la capacité d'infection des larves. Le nombre d'hôtes de la catégorie  $i = 0$  qui acquièrent un parasite est ainsi égal à  $\theta L(t)N_0(t)$ . Ceci impose bien entendu de connaître le nombre de larves présentes dans l'environnement, ce qui constitue le dernier compartiment du modèle et nécessite l'écriture d'une équation supplémentaire sur laquelle nous reviendrons après avoir décrit l'équation gouvernant le nombre d'individus porteurs de  $i = 1, 2, \dots$  parasites. Cette seconde équation du modèle s'applique quelle que soit la valeur de  $i > 0$ . Un certain nombre de ces termes rendent compte des mêmes processus que l'équation précédente.

La mortalité des hôtes de la catégorie  $i$  conduit à la perte de  $dN_i(t)$  individus. La mortalité intra-hôte des parasites conduit i) au transfert de  $(i + 1)\mu N_{i+1}(t)$  hôtes depuis la catégorie  $i + 1$  suite à la disparition d'un des  $i + 1$  parasites contenus par chacun d'entre eux, et de façon analogue, ii) au transfert de  $i\mu N_i(t)$  hôtes vers la catégorie  $i - 1$  par mort d'un des  $i$  parasites contenus par chaque individu. La transmission conduit i) au transfert de  $\theta L N_{i-1}(t)$  individus depuis la catégorie  $i - 1$  suite à l'infection par une larve présente dans l'environnement et, de façon analogue, ii) au transfert de  $\theta L N_i(t)$  individus hôtes vers la catégorie  $i + 1$  par infection d'un des individus de la catégorie  $i$ . L'équation concernant les individus infectés contient également un terme nouveau puisqu'il faut rendre compte de l'effet des parasites sur les hôtes. Celui-ci est inclut sous la forme d'une mortalité additionnelle proportionnelle au nombre de parasites portés par l'individu infecté. Pour la catégorie  $i$  cette mortalité est donc  $i\alpha$  où  $\alpha$  est l'effet d'un parasite. Nous en arrivons à la définition de la dernière équation qui permet de décrire les variations du nombre de larves présentes dans l'environnement. Cette équation est relativement simple. Son premier terme correspond à la production de larves par l'ensemble des parasites adultes contenus dans l'ensemble des hôtes. En supposant la production de larves par tête comme une constante  $\lambda$ , on obtient la production  $\lambda P(t)$ , où  $P(t) = \sum_{i=0}^{\infty} i N_i(t)$  correspond au nombre total de parasites dans la communauté d'hôtes. Ces larves peuvent évidemment mourir dans l'environnement et si l'on suppose qu'elles le font à un taux par tête constant noté  $\nu$ , le nombre de larves disparaissant est  $\nu L$ . Finalement, le dernier terme correspond au taux auquel les larves quittent l'environnement car elles infectent les hôtes. En accord avec les termes de transmission des équations précédentes ; ce taux est donné par  $\theta L(t)N(t)$ . A ce stade, il est très fréquent de faire l'hypothèse que la dynamique de la population de larves est plus rapide que celle de la population d'adultes et que celle de la population d'hôtes. On utilise alors cette différence d'échelle de temps pour considérer que le nombre de larves est à son niveau d'équilibre, c'est-à-dire au niveau tel que les gains correspondent exactement aux pertes. Ce niveau est obtenu simplement, en considérant que  $dL/dt = 0$ . Le modèle est alors 'réduit' aux équations de variations des  $N_i(t)$  pour  $i = 0,1,2, \dots$  (figure 1.7). Il s'agit alors bien d'une forme particulière du système général présenté dans la section 1.2. Modèles à compartiments et dynamique

hôte-parasite où seuls les compartiments correspondant aux catégories  $i = 0$  et  $i = 1$  sont représentés.



**Figure 1.7. Modèle distributionnel macro-parasites et son écriture mathématique en temps continu.**  $N(t)$  contient la totalité d'hôtes et  $P(t)$  contient tous les macro-parasites dans la population d'hôtes. Le compartiment avec les macro-parasites au stade larvaire dans l'environnement à l'équilibre est  $L^*$ . Le taux de naissance des hôtes est  $b$  et leur taux de décès est  $d$ . L'impact des macro-parasites sur les individus est  $\alpha$ . Le taux de décès des parasites à l'intérieur des hôtes est  $\mu$  et dans l'environnement est  $v$ . La production de larves par individu relâchées dans l'environnement est  $\lambda$ . Le taux auquel un parasite meurt à l'intérieur d'un hôte est  $\mu$ . Le taux auquel un parasite au stade larvaire dans l'environnement infecte un hôte est  $\theta$ .

Ce système d'une infinité d'équations différentielles ordinaires ne peut cependant toujours pas être étudié directement. Il est alors utilisé pour obtenir les équations donnant les variations du nombre total d'hôtes  $N(t) = \sum_{i=0}^{\infty} N_i(t)$  et du nombre total de parasites à l'intérieur des hôtes  $P(t) = \sum_{i=0}^{\infty} i N_i(t)$ . On obtient ainsi un système réduit à deux équations, en plus du niveau d'équilibre des larves, qui n'est toujours pas analysable car il dépend lui de l'espérance des  $i^2$ . Les équations du modèle sont ;

$$\frac{dN(t)}{dt} = (b - d)N(t) + (\mu - \alpha)P(t)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = ((\mu - \alpha)E(i^2) - d)N(t) + (\mu + \theta L^*)P(t)$$

Avec ;

$$L^* = \frac{\lambda P(t)}{v + \theta N(t)}, N(t) = \sum_{i=0}^{\infty} N_i(t) \text{ et } P(t) = \sum_{i=0}^{\infty} i N_i(t)$$

Pour clore son écriture il est finalement nécessaire de faire une hypothèse sur la distribution des parasites dans les hôtes qui permettent d'exprimer  $E(i^2)$  en fonction des variables  $N(t)$  et  $P(t)$ . L'agrégation des parasites dans les hôtes est alors le plus souvent décrite en supposant que cette distribution suit une loi binomiale négative (*e.g.* Shaw & Dobson, 1995 ; Gaba & Gourbière, 2008, Gourbière *et al.*, 2015). Le modèle distributionnel prend la forme suivante ;

$$\frac{dN(t)}{dt} = (b - d)N(t) + (\mu - \alpha)P(t)$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = P(t) \left( (\mu - \alpha) \left( \frac{k + 1}{k} \frac{P(t)}{N(t)} + \frac{1}{N(t)} - \frac{d}{P(t)} \right) + \mu + \theta \frac{\lambda P(t)}{v + \theta N(t)} \right)$$

Avec ;  $N(t) = \sum_{i=0}^{\infty} N_i(t)$ ,  $P(t) = \sum_{i=0}^{\infty} iN_i(t)$  et  $k$  un paramètre que varie de façon inverse avec le degré d'agrégation des parasites.

C'est sur la base de cette représentation des populations d'hôtes et de parasites que repose l'immense majorité des modèles d'écologie et de contrôle des parasitoses humaines associées à des macro-parasites telle que la schistosomiase, la filariasis ou l'oncocercose (Anderson et May 1992, Basáñez *et al.*, 2012) ou de la transmission de tels parasites à la faune sauvage (Morand, Krasnov & Poulin, 2006). Ces modèles sont globalement moins connus et développés que les modèles dédiés aux micro-parasites, probablement car l'impact de ces derniers sur les populations humaines est beaucoup plus important puisqu'ils correspondent aux 'big three' (Malaria, Tuberculose et VIH/AIDS) et à l'ensemble des autres infections virales et bactériennes (World Health Organisation, 2005). Aucune typologie équivalente à celle qui a été présentée dans la partie précédente n'a ainsi été proposée pour classer ces modèles. Au-delà de leur nombre, l'explication de l'absence de typologie tient peut-être aussi à ce que la dynamique d'infection est à priori moins variée puisqu'elle correspond à des processus d'accumulation et de pertes au sein de chaque individu qui sont entièrement caractérisés par les variations du nombre de parasites présents dans chaque hôte, et ce dans l'ensemble des modèles. Dans le chapitre 3, nous verrons

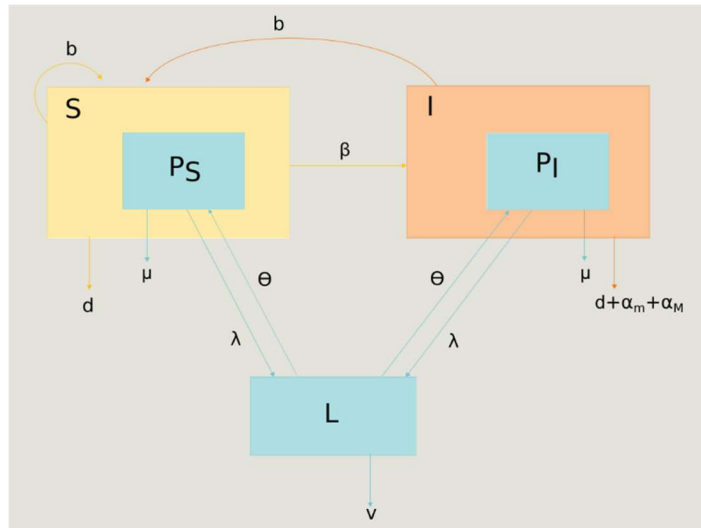
que ces modèles peuvent être avantageusement adaptés pour décrire la dynamique d'éléments transposables au sein de populations de génomes, précisément parce qu'ils permettent de rendre compte du nombre d'éléments présent au sein de chaque individu.

#### 1.2.4. Modèles de co-infection (micro-macro-parasites)

Les modèles présentés dans les deux sections précédentes sont destinés à rendre compte de la transmission d'un seul type de parasite au sein d'une population d'hôtes. Il est toutefois extrêmement fréquent, sinon systématique, que les individus portent plusieurs types de parasites simultanément. La reconnaissance de cette situation pose de nombreuses questions sur les interactions possibles entre parasites. C'est notamment le cas entre différentes souches de micro-parasites (*e.g.* entre serotypes du virus de la dengue Dhanoa *et al.*, 2016), entre différents micro-parasites (*e.g.* entre le virus de la dengue et le virus du Chikungunya, Mukherjee *et al.*, 2017 ; entre le virus de la dengue et du zika, Estofolete *et al.*, 2018) ou entre micro- et macro-parasites (*e.g.* entre helminthes et malaria, Slater *et al.*, 2013 ; Kinung'hi, *et al.*, 2014). Les co-infections entre micro-parasites peuvent être étudiées par extension des modèles micro-parasites en définissant des catégories supplémentaires contenant les individus co-infectés (*e.g.* pour les virus de l'hépatite C et le VIH, Carvalho & Pinto, 2014 ; Castro Sanchez *et al.*, 2013. Pour la tuberculose et l'helminthe, Babu & Nutman, 2016 ; Mhimbria *al.*, 2017 ). De même, l'analyse de la compétition entre helminthes se fait par addition de catégories dans les modèles à compartiments définis pour les modèles macro-parasites (Roberts & Dobson, 1995). L'étude des interactions entre micro-parasites et macro-parasites nécessite par contre une hybridation entre les deux types de modèles présentés dans les parties précédentes.

Dans un article méthodologique, Fenton (2008) détaille la démarche de l'articulation d'un modèle *SI* avec un modèle macro-parasites, ainsi que les

potentielles implications dynamiques de ces co-infections. Cette présentation extrêmement pédagogique est reprise ci-dessous (figure 1.8) en l'adaptant aux notations des parties précédentes. Les compartiments  $S$  et  $I$  permettent de faire la distinction entre individus susceptibles aux micro-parasites et ceux qui sont déjà infectés. Les processus d'infection  $\gamma$  sont représentés par les mêmes paramètres que dans les figures 1.3 et 1.7. L'ajout des macro-parasites se fait en incluant des populations de macro-parasites adultes,  $P_S(t)$  et  $P_I(t)$ , propres à chacune de ces catégories et qui seront supposés  $\gamma$  être distribués d'une façon fixée par une loi de probabilité qui, comme indiqué précédemment, est généralement une loi binomiale négative, afin de rendre compte de l'hétérogénéité de la charge entre individus. Ces deux populations évoluent en fonction des processus de mortalité et de fertilité typiques des macro-parasites qui sont décrits comme précédemment dans la figure 1.7. La reproduction de ces individus conduit à la constitution d'un ensemble de larves dans l'environnement qui constitue la source des nouvelles infections. Les processus faisant varier ce compartiment sont donc là encore les mêmes que dans la figure 1.7. Bien entendu, les hôtes sont affectés par les parasites qu'ils portent. Dans la proposition de Fenton (2008), les effets des micro-parasites et des macro-parasites se combinent de façon purement additive ce qui conduit à accroître leur taux de mortalité par la quantité  $\alpha_m + \alpha_M$ , où  $\alpha_m$  est la mortalité induite par les micro-parasites et  $\alpha_M$  est l'impact moyen des macro-parasites sur leurs hôtes.



**Figure 1.8. Modèle co-infection.** Figure adaptée de Fenton (2008). Les compartiments d'individus susceptibles et infectés par des micro-parasites sont  $S$  et  $I$ . L'ensemble de macro-parasites que portent les hôtes des catégories  $S$  et  $I$  sont  $P_S$  et  $P_I$ . Le compartiment avec les macro-parasites au stade larvaire dans l'environnement est  $L$ . Le taux de naissance des hôtes est  $b$  et leur taux de décès est  $d$ . Les impacts des micro- et macro- parasites sur les individus sont  $\alpha_m$  et  $\alpha_M$ . Le taux de décès des macro-parasites à l'intérieur des hôtes est  $\mu$  et dans l'environnement est  $v$ . La production de larves par individu relâchées dans l'environnement est  $\lambda$ . Le taux auquel un parasite meurt à l'intérieur d'un hôte est  $\mu$ . Le taux auquel un parasite au stade larvaire dans l'environnement infecte un hôte est  $\theta$ . Le taux de passage entre les classes d'individus susceptibles et infectés est  $\beta$ .


Sans grande surprise le modèle ainsi proposé établit que le système peut évoluer vers trois stades possibles : la coexistence des parasites, la persistance des seuls micro-parasites et celle des seuls macro-parasites. L'intérêt de ce modèle et de ceux qui s'y apparentent, est évidemment de permettre d'identifier formellement les conditions, notamment sur les taux de transmission des micro- et macro-parasites, conduisant à chacun de ces états. Ces conditions sont ainsi exprimées en fonction des paramètres décrivant les autres catégories de processus incluent dans les modèles ; la démographie des hôtes, la dynamique intra-hôte et notamment, les interactions entre parasites.

### 1.2.5. Des modèles pour les parasites génomiques

Les ‘parasites’ génomiques (virus, plasmides et éléments transposables) sont omniprésents dans toutes formes de vie (Munson-McGee *et al.*, 2018 ; Miller & Capy, 2004). Les effets des virus sur leurs hôtes sont extrêmement variables, mais manifestement délétères. Comme nous l’avons vu précédemment, les infections virales peuvent être décrites avec les modèles de type ‘micro-parasites’ puisque, bien que l’on puisse classer les hôtes en fonction de dosages réalisés au sein des individus, la quantification de la charge virale totale reste largement incomplète. Le choix de l’approche pour la modélisation de la dynamique des plasmides et des éléments transposables semble moins évident. Malgré le qualificatif de ‘parasite’, les plasmides sont généralement envisagés sous un angle avantageux et porteur de ‘capacités’ qui peuvent s’ajouter à celles des individus qui les acquièrent par transferts horizontaux. De même, si les éléments transposables ont longtemps été considérés comme ayant des effets délétères (Ayarpadikannan & Kim, 2014), il apparaît de façon de plus en plus évidente que leurs effets sont beaucoup plus variables avec des insertions extrêmement délétères au sein de séquences codantes (Arkhipova & Melselson, 2005) mais également des insertions dans les zones régulatrices pouvant conduire à des adaptations par modulation des gènes (Elbarbary *et al.*, 2016) ou réseaux de gènes existants (Lynch, 2016). Ces parasites génomiques peuvent donc avoir des impacts analogues à ceux des autres types de parasites, tout comme des effets plus profonds sur l’adaptation des organismes (Jangam *et al.*, 2017 ; Fablet & Vieira, 2011). Si la modélisation de leur dynamique au sein des populations d’individus hôtes qui les portent est donc vraisemblablement tout aussi essentielle à notre connaissance en biologie que la modélisation des micro- et des macro-parasites, à ce jour, le corpus théorique reste très significativement plus réduit que pour ces derniers. Les éléments transposables correspondant à de petites séquences d’ADN, la modélisation de leur dynamique s’est spontanément orientée vers l’utilisation de modèles de génétique des populations dans lesquels les ‘loci’ correspondent à des sites d’insertion (*e.g.* Charlesworth & Charlesworth, 1983 ; Charlesworth & Langley, 1989). Depuis quelques années, un certain nombre d’auteurs ont proposé le développement d’une approche alternative, qualifiée



d'‘Écologie du génome’, qui consisterait à adopter et adapter les concepts et modèles issus de l'écologie à l'étude de la dynamique de ces éléments transposables (Brookfield, 2005; Mauricio, 2005; Venner *et al.*, 2009). Cette proposition repose sur des analogies relativement simples sur le plan conceptuel et qui permettent de relier les concepts de dynamique des populations et des communautés aux processus élémentaires qui sous-tendent la dynamique des éléments transposables (tableau 2).

<b>Écologie</b>		<b>Génome</b>
Un individu		Une copie d'un ET
Une espèce		Une sous-famille des ET
Une population		Un ensemble de copies d'ET de la même espèce dans le génome d'un hôte
Taux de naissance		Taux de transposition
Taux de décès		Taux de délétion
Migration		Transfert horizontaux entre espèces ou individus

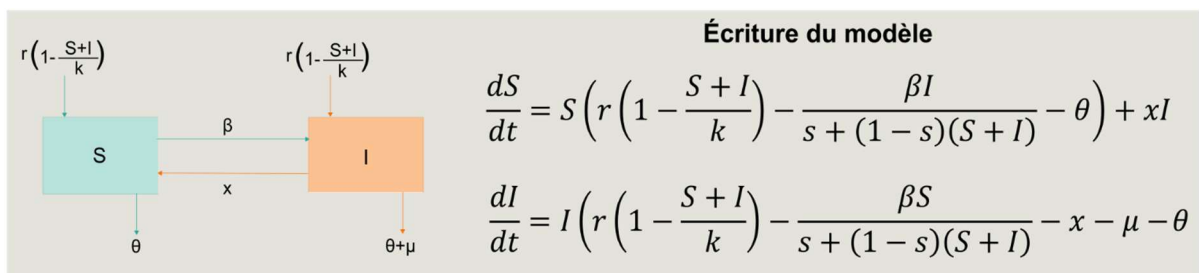
**Tableau 2. Analogies entre concepts en écologie et génomique.**

Dans cette perspective, une copie d'élément transposable constitue un individu et les familles (ou sous-familles) d'éléments constituent des espèces. Au sein d'un individu hôte, l'ensemble des copies d'une même famille (ou sous famille) constitue une 'infra-population' et l'ensemble de toute les copies constitue une 'infra-communauté'. La dynamique de ces ensembles dépend de taux de duplication et de délétion qui peuvent être vus comme la reproduction et mortalité des éléments. De même, l'apport de copies par reproduction d'un individu hôte avec un individu d'une autre population ou par transfert horizontal peut être considéré comme des événements de migration.

On peut ajouter à ceci que les copies d'une même 'infra-communauté' peuvent rentrer en compétition pour les ressources cellulaires (Ye *et al.*, 2005; Fehér *et al.*, 2012 ; Abrusán & Krambeck, 2006), ou coopérer pour les exploiter (Leonardo & Nuzhdin, 2002). Bien entendu ces analogies possèdent comme toujours des limites, notamment ici si l'on envisage précisément les mécanismes

moléculaires mis en jeu. Néanmoins, au stade actuel du développement de la théorie concernant la dynamique des éléments transposables, les simplifications faites peuvent très certainement apporter des prédictions enrichissantes. Ces analogies peuvent en effet faciliter l'adoption et l'adaptation des modèles développés en écologie. Les efforts faits pour cette seconde étape dans le développement d'une 'Écologie du Génome' sont encore assez peu nombreux.

Un travail particulièrement intéressant est celui de Rankin *et al.* (2010) qui ont également proposé des modèles d'étude de la dynamique d'"éléments mobiles" au sein de populations bactériennes par une approche de type 'micro-parasites' et, bien qu'ils ne fassent pas le rapport avec ce domaine par une approche de type 'macro-parasites'. Le modèle micro-parasites est de type *SIS* ou les individus *I* correspondent aux bactéries infectées avec un seul élément (figure 1.9).

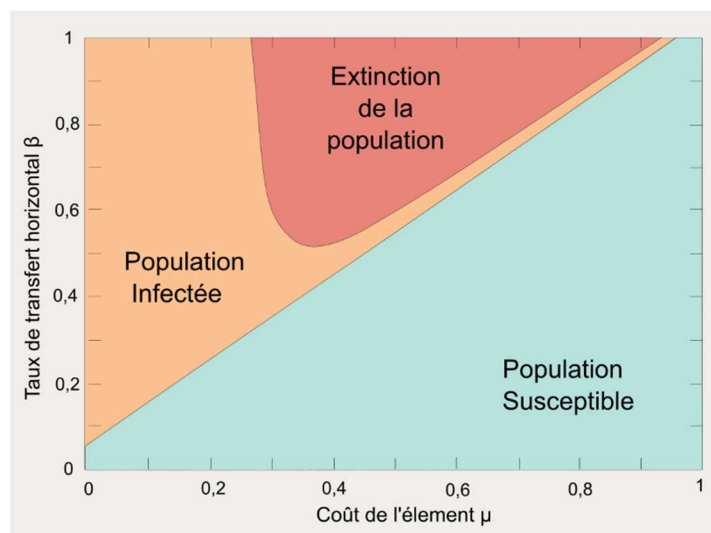


**Figure 1.9. Modèle *SIS* pour les éléments mobiles et son écriture mathématique.** Source : Rankin *et al.* 2010. Les hôtes susceptibles et infectés sont *S* et *I*. Le taux de reproduction d'hôtes est *r*, le taux de décès d'hôtes est  $\theta$ , la capacité de charge du système est *k*. Le taux de décès additionnel des individus infectés est  $\mu$ . Le taux de transfert horizontal est  $\beta$  et le taux d'excision des éléments mobiles est *x*.

La population bactérienne se reproduit à un taux qui décroît lorsque la taille de la population augmente, ce qui est modélisé par une équation logistique standard. Les bactéries meurent à un taux  $\theta$  qui est lui constant et donc indépendant de la taille de la population, et qui est augmenté d'une quantité  $\mu$  pour les individus infectés. Les individus susceptibles peuvent s'infecter à un taux proportionnel au nombre d'individus infectés et à un taux de transfert horizontal  $\beta$ , ce taux tient compte implicitement du relâchement d'un parasite dans

l'environnement et de l'acquisition du parasite par un autre individu. Les individus infectés peuvent redevenir susceptibles par excision de l'unique élément transposable qu'ils portent, ce qui arrive à un taux  $x$ . Le système s'écrit alors sous la forme de deux équations différentielles ordinaires que les auteurs analysent par des méthodes présentées dans la dernière partie de cette introduction pour en déduire l'issue de l'interaction en fonction du taux de transfert horizontal et de la mortalité induite par un élément. Le coefficient  $s$  peut prendre les valeurs 0 pour décrire une transmission de type fréquence dépendante et 1 pour décrire une transmission de type densité dépendante. Les résultats exposés dans cette section correspondent au cas  $s = 0$ . On reviendra sur l'effet du type de transmission dans la section 4.2.1 du chapitre 4.

On notera qu'en absence de transferts horizontaux, les éléments mobiles ne peuvent pas persister. Lorsque ces transferts se font à des taux intermédiaires, les éléments peuvent se maintenir en équilibre avec les bactéries si leur coût n'est pas trop élevé. Finalement, si les transferts sont fréquents, les éléments peuvent infecter progressivement l'ensemble des individus et conduire à l'extinction de la population bactérienne (figure 1.10.).



**Figure 1.10. Conditions dans lesquelles les éléments mobiles persistent ou amènent la population à son extinction. Source ; Rankin et al. (2010). La transmission est considéré fréquence dépendante ( $s = 0$ ).**

La principale limite à ce travail est sans aucun doute que les individus infectés sont considérés comme infectés que par un élément mobile alors que, comme les auteurs le précisent, ce nombre de copies par génome est en règle générale supérieur. Les auteurs proposent donc une extension de leur modèle en définissant des catégories d'individus porteurs de  $i = 0, 1, 2, \dots, M$  éléments, où le nombre maximum de copies par individu est borné à  $M = 500$ . Le fait d'imposer cette limite pose peu de problème pour la portée des résultats puisqu'une telle charge est assez improbable dans des génomes bactériens. Elle est par contre assez curieuse sur le plan méthodologique car elle contraint les auteurs à adopter une approche strictement numérique et elle ne leur permet pas d'exploiter les développements de la théorie concernant les macro-parasites que nous avons présenté précédemment. L'approche proposée au chapitre 3 montrera l'intérêt de ne pas fixer une telle limite finie. Les résultats obtenus à partir de ce second modèle sont qualitativement similaires à ceux obtenus avec le premier (figure 1.10). Un faible taux de transfert horizontal ne permet pas aux éléments mobiles de se maintenir, alors qu'un fort taux leur permet d'infecter tous les individus et de provoquer l'extinction de la population. Ces résultats diffèrent toutefois quantitativement, notamment car l'extinction induite par les éléments mobiles est beaucoup plus fréquemment observée que dans le modèle précédent. En outre, la transition entre extinction des éléments et extinction de la population bactérienne est très rapide. La partie de l'espace des paramètres (valeurs du taux de transferts horizontaux et de coût associé à chaque élément) où une co-existence est observée entre les éléments et la population bactérienne est donc très restreinte.

Un troisième essai inspiré de l'écologie, est celui de Rankin *et al.* (2010) qui cherche à tirer avantage de la théorie des métapopulations. L'idée principale est de dire qu'une population, ici bactérienne, n'est généralement pas constituée d'un seul ensemble mais de sous-populations locales habitant des sites d'habitat favorable et connectées entre-elles par migration. Au sein d'une telle métapopulation, les sous-populations locales peuvent être infectées ou non par des éléments mobiles. Formellement, ce modèle peut donc être vu comme un

modèle de type  $SI$  ou les 'individus' sont les sous-populations et dans lequel il existe, outre les états  $S$  et  $I$ , un état 'vide' correspondant à un site d'habitat favorable sans population bactérienne. Le nombre total de sites étant considéré comme constant, il suffit de construire des modèles de types 'site' ou 'patch-occupancy' qui suivent l'évolution du système en s'intéressant uniquement aux proportions de sites  $S$  et de site  $I$ , que je noterai ici  $P_S$  et  $P_I$ . Les changements dans ces proportions dépendent néanmoins des transitions entre les 3 états possibles ( $S$ ,  $I$  et vide). L'infection de sites vides par des bactéries provenant des sites  $S$  ou des sites  $I$  se fait, tout comme dans les modèles 'micro-parasites' selon la loi d'action de masse. Le taux de colonisation de sites vides par des bactéries non-infectées est donc proportionnel au produit de la fréquence des sites  $S$  (d'où proviennent les bactéries non-infectées) et des sites vides ( $1 - P_S - P_I$ ). De même le taux de colonisation de sites vides par des bactéries infectées est proportionnel au produit de la fréquence des sites  $I$  (d'où proviennent les bactéries infectées) et des sites vides. Dans les deux cas, la constante de proportionnalité est la même et notée  $m$ . Les sous-populations occupant les sites  $S$  et les sites  $I$  peuvent s'éteindre pour devenir des sites vides à des taux  $e_S$  et  $e_I$ . Le coût de l'infection d'une population par les éléments mobiles se traduit ici par un risque d'extinction  $e_I$  supérieur à  $e_S$ . Finalement, le taux d'infection de sites  $S$  par des bactéries porteuses d'éléments est proportionnel à la fréquence des sites  $I$  (d'où proviennent les bactéries infectées) et des sites  $S$ , la constante de proportionnalité étant notée  $\alpha$ . Le modèle qui en résulte est le suivant :

$$\frac{dP_S}{dt} = P_S(m(1 - P_S - P_I) - e_S - \alpha P_I)$$

$$\frac{dP_I}{dt} = P_I(m(1 - P_S - P_I) - e_I - \alpha P_S)$$

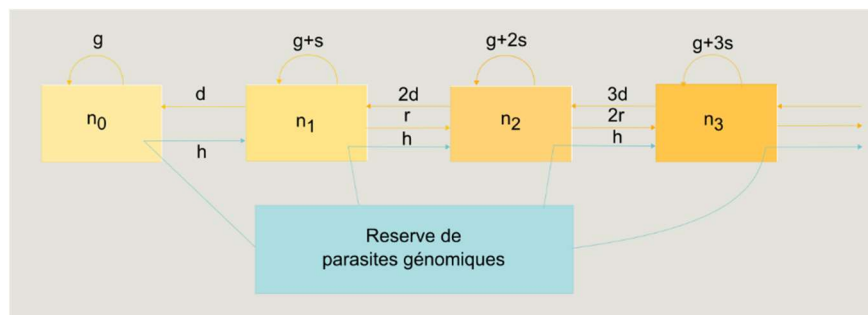
Ce modèle permet principalement d'établir le taux minimal de colonisation bactérienne  $m$  nécessaire pour que les éléments mobiles puissent être maintenus à l'échelle de la métapopulation ;

$$m > \frac{e_s}{1 - \frac{c}{\alpha}}$$

où  $c = e_s - e_I$  est le coût de l'infection.

La partie droite de cette inéquation donne les capacités minimales de colonisation des bactéries ( $m$ ) permettant le maintien des éléments mobiles. Ce maintien est d'autant plus difficile que le taux d'extinction des site  $S$  ( $e_s$ ) et que le taux d'infection des sites  $I$  ( $e_I$ ) sont forts. Ces deux processus tendent en effet à réduire le réservoir de sous-population de bactéries susceptibles permettant de compenser les extinctions de sous-populations infectées qui sont induites par les éléments. Le maintien est donc également d'autant plus difficile que ce risque d'extinction induit ( $c$ ) est fort. La stratégie idéale pour de tels éléments mobiles consisterait donc à infecter des populations de bactéries possédant de fortes capacités de dispersion, mais n'étant pas eux même fortement mobiles !

Une autre proposition similaire a été faite récemment par Iranzo & Koonin (2018) qui modélisent la dynamique de parasites génomiques à l'aide d'un modèle contenant une infinité de compartiments afin de distinguer les individus par le nombre de parasites génomiques qu'ils portent (figure 1.11).



**Figure 1.11. Modèle parasites génomiques type macro-parasites.** Figure adaptée de Iranzo & Koonin (2018). Dans les compartiments  $n_0, n_1, n_2, n_3, \dots$  sont comptabilisés les hôtes portant 0, 1, 2, 3, ... parasites génomiques. Le taux de répllication de l'hôte est  $g$  et l'effet des parasites génomiques sur les hôtes est  $s$ . Les taux de duplication et de délétion par copie

sont  $r$  et  $d$ . Les transferts horizontaux se font à un taux  $h$  depuis une réserve de parasites génomiques disponibles en permanence.

Bien qu'une nouvelle fois les auteurs ne mettent pas leur travail en relation avec la théorie concernant les macro-parasites, le modèle appartient clairement au type de systèmes dynamiques présentés dans la partie qui leur correspond. Le nombre de parasites  $i$  présents au sein d'un hôte peut diminuer du fait de la délétion des copies à un taux par copie noté  $d$ , ou augmenter par deux mécanismes différents ; la duplication qui se fait à un taux par copie noté  $r$ , ou par l'arrivée d'un parasite par transfert horizontal, laquelle se fait avec un taux  $h$  qui est évidemment indépendant de la charge. Les effets des parasites génomiques sont proportionnels à leur charge dans chaque individu. Les individus hôtes dupliquent au taux  $g + is$ , où  $g$  est le taux de réplication de base et  $s$  la magnitude de l'effet, laquelle peut prendre des valeurs positifs ou négatifs (figure 1.11). La principale conclusion de cette étude illustre un phénomène important ; si les effets des parasites génomiques sont délétères, les populations des parasites peuvent néanmoins persister grâce aux transferts horizontaux.

Un point essentiel est donc que, mise à part dans une partie du travail de Rankin *et al.* (2010), les effets des éléments transposables sur leurs hôtes sont toujours considérés comme proportionnels au nombre de copies portées. C'est également de cette manière qu'ils ont été décrits dans les modèles génétiques qui utilisent des fonctions de fitness dépendent de leur nombre (Dolgin & Charlesworth, 2006; Iranzo & Koonin, 2018; Le Rouzic *et al.*, 2007). Il semble donc assez clair qu'il est plus approprié d'utiliser les modèles et théories développés pour les macro-parasites que ceux développés pour les micro-parasites. C'est cette direction que nous avons privilégiée dans le chapitre 3 qui, comme annoncé précédemment, traite de la modélisation de la dynamique de retro-transposons au sein de population de génomes par adaptation des modèles proposés par Anderson & May (1978) pour les macro-parasites.

### 1.3. Analyse des modèles hôtes-parasites.

Les systèmes dynamiques tels que ceux présentés dans les parties précédentes sont construits pour prédire les changements de leurs variables d'état au cours du temps. Une dichotomie importante dans les variations possibles de ces variables est qu'elles peuvent être bornées ou pas. Les dynamiques non-bornées correspondent à des accroissements sans aucune limite des variables d'état, ce qui est typiquement le cas d'une population en croissance exponentielle. Néanmoins, si la taille d'une population d'hôtes peut croître très rapidement pendant un certain temps, cette prolifération sera vraisemblablement limitée par l'accessibilité aux ressources ou la prédation par d'autres espèces. De même, la croissance d'une population de parasites ne peut pas se faire de façon illimitée car leur virulence aura à terme un impact sur la population d'hôtes qui permet leur développement. Par conséquent, les modèles produisant des dynamiques non-bornées ne sont pas les mieux adaptés pour décrire des phénomènes biologiques dans le long terme. Ils peuvent néanmoins être très utiles pour décrire l'arrivée d'une espèce invasive ou l'émergence de parasites tant que l'effet de la nouvelle espèce sur le système n'est pas important. Dans le chapitre 3, je présenterai un modèle permettant d'analyser la dynamique d'éléments transposables au cours d'une phase d'invasion de l'espèce qui les porte. La très grande majorité des modèles hôtes-parasites sont des modèles non-linéaires autonomes à coefficient constants (*cf.* tableau 1. Typologie des modèles à compartiments). Ils prédisent des dynamiques bornées et leur étude repose sur des techniques classiques de l'analyse des systèmes dynamiques ; la recherche de niveaux d'«équilibre» du système et leur «analyse de stabilité» (*e.g.* Diekmann, Heesterbeek, & Metz, 1990 ; Otto & Day 2007). Les éléments d'analyse développés dans cette section de la thèse sont exclusivement dédiés à ce type de systèmes, car ils correspondent aux types de modèles présentés dans les chapitres 2 et 3.

Par définition, les points d'équilibre d'un système dynamique sont les points pour lesquels il n'y a plus de variations des variables d'états, c'est-à-dire les valeurs de ces variables vérifiant  $\frac{df}{dt} = 0$  pour un système d'équations différentielles



ordinaires ou bien pour un système d'équations aux différences  $f(t + 1) = f(t)$  (Otto & Day, 2007, p. 151). Ces équilibres sont donc les niveaux des variables d'états où le système n'évolue plus s'ils ne sont pas perturbés par l'addition ou le retrait d'un certain nombre d'individus. Autrement dit, dans ces états, les forces modélisées se compensent parfaitement. L'analyse de stabilité des niveaux d'équilibre consiste à déterminer ce qu'il adviendrait si on introduisait une perturbation. L'équilibre d'un système peut s'avérer être localement stable, globalement stable ou instable. Il est localement stable si la dynamique du système est telle que les valeurs des variables d'états se rapprochent d'après l'introduction d'une perturbation de petite taille sur un ou plusieurs des niveaux d'équilibres. Il est globalement stable si ceci est vrai quel que soit la taille de la (ou des) perturbation(s) introduite(s). Quand aucune de ces conditions n'est remplie, autrement dit lorsque le système s'écarte du niveau d'équilibre, celui-ci est dit instable. Les méthodes permettant d'évaluer la stabilité globale sont très complexes et non-standardisées (Shub, 1987). Les analyses de stabilité locale sont, elles, beaucoup plus simples et suivent des règles qui peuvent appliquer de façon systématique. Les figures 1.12 et 1.13 montrent les techniques pour trouver les points d'équilibre et la stabilité locale pour les systèmes d'équations différentiels ordinaires non-linéaires.

Cas général	Modèle SI général	Modèle SI de la figure 1.3.
<b>1. Ecriture du modèle</b>		
$\frac{dx_1}{dt} = f(x_1, x_2)$	$\frac{dS}{dt} = f(S, I)$	$\frac{dS}{dt} = B - dS - \beta SI$
$\frac{dx_2}{dt} = g(x_1, x_2)$	$\frac{dI}{dt} = g(S, I)$	$\frac{dI}{dt} = -(\alpha + d)I + \beta SI$
<b>2. Les solutions du système homogène <math>e = (x_1^*, x_2^*)</math> sont les points d'équilibre du système</b>		
$f(x_1^*, x_2^*) = 0$	$f(S^*, I^*) = 0$	$B - dS^* - \beta S^* I^* = 0$
$g(x_1^*, x_2^*) = 0$	$g(S^*, I^*) = 0$	$-(\alpha + d)I^* + \beta S^* I^* = 0$
		Ce système a deux solutions
		$e_1 = \left(\frac{B}{d}, 0\right), \quad e_2 = \left(\frac{\alpha + d}{\beta}, \frac{B\beta - \alpha d - d^2}{(\alpha + d)\beta}\right)$
<b>3. Construction de la matrice Jacobienne</b>		
$J(f(x_1, x_2), g(x_1, x_2)) =$	$J(f(S, I), g(S, I)) =$	$J(f(S, I), g(S, I)) =$
$\begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x_1} & \frac{\partial f}{\partial x_2} \\ \frac{\partial g}{\partial x_1} & \frac{\partial g}{\partial x_2} \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial S} & \frac{\partial f}{\partial I} \\ \frac{\partial g}{\partial S} & \frac{\partial g}{\partial I} \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} -d - \beta I & -\beta S \\ \beta I & -(\alpha + d) + S\beta \end{pmatrix}$
<b>4. Evaluation du point d'équilibre dans la matrice Jacobienne</b>		
$J(f(x_1^*, x_2^*), g(x_1^*, x_2^*))$	$J(f(S^*, I^*), g(S^*, I^*))$	$J(f(e_1), g(e_1)) = \begin{pmatrix} -d & -\beta \frac{B}{d} \\ 0 & -(\alpha + d) + \beta \frac{B}{d} \end{pmatrix}$
<b>5. Calcul des valeurs propres</b>		
$ J(f(x_1^*, x_2^*), g(x_1^*, x_2^*)) - \lambda I  = 0$	$ J(f(S^*, I^*), g(S^*, I^*)) - \lambda I  = 0$	$\begin{vmatrix} -d - \lambda & -\beta \frac{B}{d} \\ 0 & -(\alpha + d) + \beta \frac{B}{d} - \lambda \end{vmatrix} = 0$
		$\Leftrightarrow \left(\lambda + \alpha + d - \frac{B\beta}{d}\right)(\lambda + d) = 0$
		$\Leftrightarrow \lambda_1 = \frac{-(\alpha + d)d + B\beta}{d} \quad \& \quad \lambda_2 = -d$
<b>6. L'équilibre est stable si les parties réelles de tous les eigenvaleurs associés au point d'équilibre sont négatives</b>		
$Re(\lambda_1) < 0 \quad \& \quad Re(\lambda_2) < 0$		La condition de stabilité pour l'équilibre $e_1$ est $B\beta < (\alpha + d)d$

**Figure 1.12. Calcul de points d'équilibre et de la stabilité locale du point d'équilibre sans parasites ('disease free equilibrium') du modèle de transmission de micro-parasites écrit sous forme d'équation différentiel ordinaire non linéaire en temps continu.**

Cas général	Modèle SI général	Modèle SI de la figure 1.3.
<b>1. Écriture du modèle</b>		
$x_1(t+1) = f(x_1(t), x_2(t))$ $x_2(t+1) = g(x_1(t), x_2(t))$	$S(t+1) = f(S(t), I(t))$ $I(t+1) = g(S(t), I(t))$	$S(t+1) = (1-d)S(t) + B - \beta S(t)I(t)$ $I(t+1) = (1-d-\alpha)I(t) + \beta S(t)I(t)$
<b>2. Les solutions du système homogène sont les points d'équilibre du système</b>		
$f(x_1^*, x_2^*) - x_1^* = 0$ $f(x_1^*, x_2^*) - x_2^* = 0$	$f(S^*, I^*) - S^* = 0$ $g(S^*, I^*) - I^* = 0$	$(1-d)S^* + B - \beta S^*I^* - S^* = 0$ $(1-d-\alpha)I^* + \beta S^*I^* - I^* = 0$ Ce système a deux solutions $e_1 = \left(\frac{B}{d}, 0\right)$ $e_2 = \left(\frac{\alpha+d}{\beta}, \frac{B\beta - \alpha d - d^2}{(\alpha+d)\beta}\right)$
<b>3. Construction de la matrice Jacobienne</b>		
$J(f(x_1, x_2), g(x_1, x_2)) =$ $\begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x_1} & \frac{\partial f}{\partial x_2} \\ \frac{\partial g}{\partial x_1} & \frac{\partial g}{\partial x_2} \end{pmatrix}$	$J(f(S, I), g(S, I)) =$ $\begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial S} & \frac{\partial f}{\partial I} \\ \frac{\partial g}{\partial S} & \frac{\partial g}{\partial I} \end{pmatrix}$	$J(f(S, I), g(S, I)) = \begin{pmatrix} 1-d-\beta I & -\beta S \\ \beta I & 1-\alpha-d+S\beta \end{pmatrix}$
<b>4. Evaluation du point d'équilibre dans la matrice Jacobienne</b>		
$J(f(x_1^*, x_2^*), g(x_1^*, x_2^*))$	$J(f(S^*, I^*), g(S^*, I^*))$	$J(f(e_1), g(e_1)) = \begin{pmatrix} -d+1 & \frac{-B\beta}{d} \\ 0 & 1-\alpha-d+\frac{B\beta}{d} \end{pmatrix}$
<b>5. Calcul des valeurs propres</b>		
$ J(f(x_1^*, x_2^*), g(x_1^*, x_2^*)) - \lambda I  = 0$	$ J(f(S^*, I^*), g(S^*, I^*)) - \lambda I  = 0$	$\begin{vmatrix} -d+1-\lambda & \frac{-B\beta}{d} \\ 0 & 1-\alpha-d+\frac{B\beta}{d}-\lambda \end{vmatrix} = 0$ $\Leftrightarrow \left(\lambda + \alpha + d - 1 - \frac{B\beta}{d}\right)(\lambda + d - 1) = 0$ $\lambda_1 = \frac{(1-\alpha-d)d + B\beta}{d} \quad \& \quad \lambda_2 = 1-d$
<b>6. L'équilibre est stable si les modules de tous les valeurs propres associés au point d'équilibre sont négatives</b>		
Les conditions de stabilité pour les valeurs propres complexes sont $\sqrt{Re(\lambda_1)^2 + Im(\lambda_1)^2} < 1 \quad \& \quad \sqrt{Re(\lambda_2)^2 + Im(\lambda_2)^2} < 1$ Dans le cas particulier des valeurs propres réels $ \lambda_1  < 1 \quad \& \quad  \lambda_2  < 1$	Les conditions de stabilité pour l'équilibre $e_1$ sont $d < 2 \quad \& \quad \frac{B\beta}{d} - 1 < \alpha < \frac{B\beta}{d} + 1$	

**Figure 1.13. Calcul de points d'équilibre et de la stabilité locale du point d'équilibre sans parasites ('disease free equilibrium') du modèle de transmission de micro-parasites écrit sous forme d'équation en différences (temps discret).**

La recherche des points d'équilibre permet donc de connaître l'ensemble de valeurs vers lesquelles le système peut converger sans avoir besoin de connaître la solution du système, c'est-à-dire prédire l'état du système à tout instant  $t$ . Cela est d'un grand intérêt car la complexité des systèmes biologiques nous conduit à construire des modèles mathématiques dont il n'est pas facile, et le plus souvent impossible, de trouver les solutions analytiques.

En règle générale dans les modèles hôtes-parasites, il existe un niveau d'équilibre 'libre de parasite' (aussi appelé 'disease-free equilibrium') et un (ou plusieurs) niveau(x) d'équilibre 'endémique(s)' dans le(s)quel(s) l'espèce hôte et son parasite persiste. Pour le(s) équilibre(s) endémique(s), le parasite infecte une proportion de la population, ce qui permet de calculer la prévalence attendue du parasite.

Un point particulièrement important de l'analyse est que l'introduction d'un parasite dans une population d'individus susceptibles, n'implique pas forcément que le parasite soit capable de persister dans la population. Il est donc important de pouvoir anticiper la capacité d'un parasite à se propager dans une population donnée. En épidémiologie, cela se fait grâce à une quantité que l'on appelle le « taux de reproduction de base » et que l'on désigne comme  $R_0$ . Pour un micro-parasite modélisé avec des modèles à compartiments,  $R_0$  est défini comme « le nombre moyen d'infections secondaires produites quand un individu infecté est introduit dans une population d'hôtes où tous les individus sont susceptibles ». Pour les macro-parasites, la définition devient « le nombre moyen de descendants femelles produites tout au long de la vie de d'un parasite femelle mature, lesquels atteignent le stade de maturité reproductive sexuée en absence de contraintes densité-dépendante ». (Anderson & May, 1992, p. 17-18). Dans les deux cas néanmoins, tant qu'il s'agit de modèles déterministes à coefficients constants, un parasite peut persister dans une population d'individus susceptibles si et seulement si  $R_0 > 1$ , en conséquence, si  $R_0 < 1$  le parasite ne sera pas capable de persister (Hethcote, 2000). Il existe différentes méthodes pour calculer cette quantité. A titre d'exemple, Arino & Van den Driessche (2006) développent des méthodes pour calculer  $R_0$  pour des modèles de métapopulations, Cissé, El Yacoubi & Gourbière (2014, 2016) décrivent les méthodes pour calculer  $R_0$  dans des environnements hétérogènes et Diekmann, Heesterbeek, & Metz (1990) s'intéressent au calcul de  $R_0$  dans des populations hétérogènes. Je ne présenterai ici que celle, assez simple, qui consiste à identifier les conditions dans lesquelles le point 'libre de parasite' est instable. En effet, si celui-ci est instable, ceci signifie

qu'en le perturbant par introduction de parasites, la dynamique du système va s'éloigner de ce point pour rejoindre le (ou un des) point(s) d'équilibre endémique(s). Pour qu'un équilibre soit instable il suffit que la condition de stabilité locale ne soit pas respectée, ce qui est équivalent à nier la condition 6 des figures 1.12 et 1.13. Cela consiste à chercher les valeurs pour lesquelles au moins une des conditions n'est pas respectée et puis en faire des manipulations algébriques pour que l'expression soit écrite comme une inéquation où le côté gauche contient les termes suivis de la condition  $> 1$ . On exclut systématiquement les cas où les valeurs propres sont égales à zéro. L'ensemble de termes algébriques du côté de gauche est alors la valeur de  $R_0$ . Les valeurs de  $R_0$  calculées de cette façon à partir des valeurs propres calculés dans la section 5 des figures 1.12 et 1.13 sont ;

Modèle pour micro-parasites à temps continu ;

$$R_0 = \frac{(\alpha + d)d}{B\beta}$$

Modèle pour micro-parasites à temps discret ;

$$R_0 = \frac{(\alpha + d - 1)d}{B\beta}$$

Il est important de noter que les formules de  $R_0$  permettent de faire des comparaisons entre parasites mais également entre populations pour un même parasite. Ainsi une maladie produite par un parasite donné, peut avoir des valeurs très variables selon la population étudiée. A titre d'exemple le  $R_0$  calculé pour le VIH chez les hommes homosexuels en Angleterre et aux Pays de Gales pour la période 1981-1985 prends des valeurs estimées entre 2 et 5, tandis que le  $R_0$  calculé pour la population d'hétérosexuels à Kampala (Ouganda) entre 1985-1987 a été estimé entre 10-11 (Anderson & May, 1992, p. 70). Les valeurs de  $R_0$  sont donc variables en fonction des estimations moyennes des paramètres qui les composent, et il est ainsi possible d'estimer à quel paramètre l'émergence d'un parasite est le plus sensible (Rascalou *et al.* 2012).

Cette première partie a permis i) d'exposer les fondements mathématiques permettant de construire des modèles à compartiments, ii) de présenter la manière dont ceux-ci peuvent être utilisés pour décrire les relations hôtes-parasites que nous avons classés dans trois groupes : 'micro-parasites', 'macro-parasites' et 'parasites génomiques', et finalement d'exposer les techniques essentielles pour l'analyse de ces modèles. Dans la suite de ce manuscrit, je vais approfondir ces développements au travers de deux exemples d'applications de cette théorie à des problèmes biologiques spécifiques ; l'un portant sur un 'micro-parasite' affectant l'homme, le *Trypanosoma cruzi*, et l'autre concernant des parasites génomiques, les rétro-transposons.

Plus précisément, le second chapitre a pour but d'apporter des éléments de réponse à une question à la fois fondamentale : quel est l'impact de la biodiversité d'hôtes sur la dynamique des maladies infectieuses ? Pour cela j'ai développé un modèle 'micro-parasite' de type *SI* de transmission de *T. cruzi* dans une communauté d'hôtes que j'ai analysé dans le contexte de la transmission de ce parasite et de la maladie de Chagas dans les villages de la péninsule du Yucatán au Mexique. Cette question a donc également des implications très concrètes puisque les réponses apportées peuvent permettre de proposer des stratégies de contrôle basée sur la composition de la communauté d'hôte domestiques.

Dans le troisième chapitre, je me suis intéressée à une autre question fondamentale concernant cette fois-ci la dynamique des génomes et de leurs 'parasites' : quels sont les mécanismes qui peuvent limiter la prolifération des rétro-transposons et restreindre leur nombre de copies à un niveau d'équilibre stable ? Pour cela je présenterai un modèle 'macro-parasite' adapté à la dynamique de rétro-transposons et les conclusions que l'on peut en tirer sur le rôle de la démographie des hôtes, des effets des éléments et des mécanismes de 'silencing' qui sont tous inclus dans ce modèle.

Finalement, dans la section de discussion je reprends d'une manière plus intégrative les éléments exposés dans ce travail de thèse pour finaliser sur des éléments de discussion au tour de la modélisation de la complexité.

## Chapitre 2 - L'impact de la biodiversité sur la transmission de maladies infectieuses ; amplification ou dilution de la trypanosomiase américaine ?

Une des caractéristiques les plus marquantes de l'anthropocène est la réduction de la biodiversité qui affecte tous les écosystèmes de la planète (Fressoz & Bonneuil, 2013). Ces modifications ont des conséquences profondes sur le fonctionnement des écosystèmes (Hooper *et al.*, 2005) ce qui altèrent les services que ceux-ci rendent à l'espèce humaine (Cardinale *et al.*, 2012; Worm *et al.*, 2006 ).

La réduction de du risque de transmission des maladies infectieuses est reconnue comme un des services écosystémiques de la biodiversité (World Health Organisation, 2019), notamment en ce qui concerne les parasites transmis de façon vectorielle entre des hôtes multiples (*e. g.* maladie de Lyme, Barbour & Fish, 1993 ; le Chikingunya, Coffey *et al.*, 2014 ; la salmonelle, Foley *et al.*, 2013).

Le fait qu'un niveau de biodiversité supérieure soit associé à un risque de transmission réduit n'est toutefois systématique. *A priori*, un nombre plus élevé d'espèces doit conduire à un plus grand nombre d'individus hôtes disponibles pour le parasite et ainsi contribuer à amplifier sa transmission. Néanmoins toutes les espèces d'hôtes ne sont pas équivalentes. D'une part parce qu'elles peuvent être plus ou moins abondantes dans l'environnement ou plus ou moins fréquemment piquées par les vecteurs, et d'autre part car elles peuvent être plus ou moins compétentes pour un parasite donné. Ces différences font qu'une plus grande biodiversité, et plus précisément la modulation du réseau de transmission qui



l'accompagne, peut conduire à la réduction de la transmission d'agents infectieux. Ces deux effets contraires de la biodiversité sur la transmission de maladie infectieuses sont connus sous les nom d' 'effet de dilution' et d' 'effet d'amplification' (Schmidt & Ostfeld, 2001) et le fait qu'ils apparaissent de façon assez variée pour une certain nombre de maladies affectant l'homme (Johnson, Ostfeld, & Keesing, 2015) a conduit les auteurs de cette revue à formuler l'existence d'un 'diversity-disease paradox'.

La résolution de ce paradoxe passe par l'identification des conditions dans lesquelles chacun de ces effets peut être observé. Ces conditions sont évidemment complexes puisqu'elles concernent à la fois les vecteurs, les hôtes et les capacités du parasite à être transmis et à infecter chacune de ces espèces. Des études pionnières à ce sujet concernaient la maladie de Lyme. En définissant un modèle de type *SI* de transmission de la bactérie, *Borrelia burgdorferi*, au sein une communauté d'hôtes grâce à une espèce de tiques qui lui sert de vecteur, et en appliquant ce modèle à la transmission de la maladie dans l'état de New York, Schmidt & Ostfeld (2001) mettent en avant 3 conditions favorables à l'existence d'un effet de dilution ; i) un régime alimentaire généraliste du vecteur, ii) une hétérogénéité dans la probabilité de transmission des hôtes aux vecteurs, et iii) l'existence d'un transfert horizontal de parasites au sein des espèces hôtes. De même, Levi *et al.* (2016) identifient deux conditions supplémentaires favorisant l'émergence d'effet de dilution; iv) la présence d'espèces d'hôtes abondantes mais peu compétentes qui réduisent les contacts des vecteurs avec les espèces d'hôtes plus compétentes, et v) la présence d'espèces d'hôtes capables de réduire l'abondance des hôtes les plus compétents au travers de leurs interactions écologiques directes (prédation ou compétition).

Nous avons adopté une stratégie similaire à celle évoquée ci-dessous, c'est-à-dire à développer un modèle *SI* pour évaluer les effets de la diversité d'hôtes sur une maladie particulière, la trypanosomiase américaine ou 'maladie de

Chagas'. Cette maladie vectorielle dont l'agent étiologique est le micro-parasite protozoaire, *Trypanosoma cruzi*, est transmise par des punaises hématophages de la sous famille des Triatominae. Elle est particulièrement concernée par les effets potentiels de réduction de la biodiversité du fait de la grande diversité d'hôtes (> 100 espèces de vertébrés) (Jansen & Roque, 2010) et de vecteurs (> 70 espèces de triatomines) (Bargues *et al.*, 2010) impliqués dans le(s) cycle(s) de transmission du parasite qui est lui-même très diversifié génétiquement (Zingales *et al.*, 2009, 2012). Ce système possède en outre plusieurs des conditions favorables à l'existence d'un effet de dilution; i) les triatomines sont des vecteurs hématophages généralistes et ceci à tous les stades de leur développement (*e.g.* Gourbière *et al.*, 2011), ii) *T. cruzi* peut être transmis de façon horizontale (Teixera *et al.*, 2006), iii) les hôtes aviaires sont abondants mais non-compétents (*e.g.* Flores-Ferrer *et al.*, 2018). Bien qu'un effet de dilution puisse être attendu, il n'existe aujourd'hui pas de démonstration de son existence, ni de celle d'un effet d'amplification. Le 'diversity-disease paradox' reste donc entier en ce qui concerne cette maladie, et alors que 65 millions d'individus sont exposés à l'infection par voie vectorielle (World Health Organisation, 2014) dans une large aire allant du sud des États Unis au centre de l'Argentine qui également soumise à de fortes pressions anthropiques.

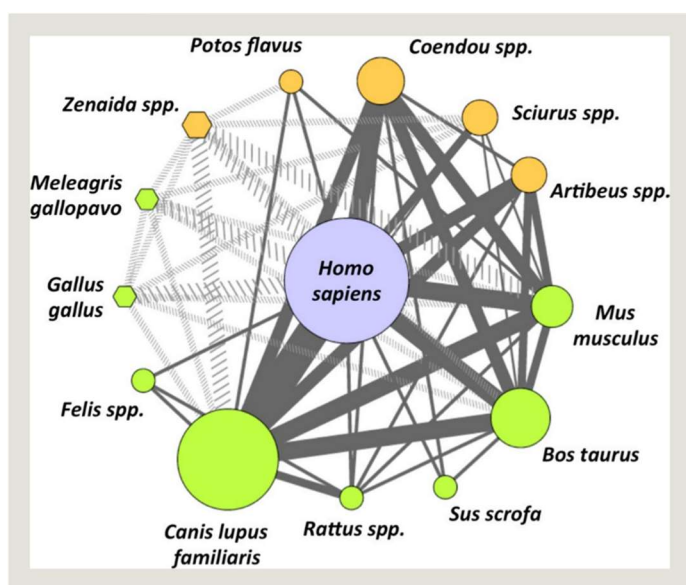


**Figure 2.1. Aire de répartition des principaux vecteurs de la maladie de Chagas. Figure adaptée de Flores-Ferrer et al. (2018).**

Au cours de mon doctorat ma principale contribution à la compréhension des effets potentiels de la biodiversité sur la transmission de *T. cruzi* a été de déterminer si la diversité d'hôtes domestiqués et synanthropes contribuait à réduire ou à amplifier la transmission de *T. cruzi*. Pour cela je me suis intéressée à l'analyse de la transmission de *T. cruzi* au sein d'un village type de la péninsule du Yucatán (Mexique). L'intérêt de se recentrer sur la communauté d'hôtes domestiqués et synanthropes est d'une part qu'il s'agit du réseau d'hôtes au sein duquel se fait la transmission à l'homme, et d'autre part que les populations de vecteurs qui y sont associées sont suivies dans ces villages depuis plus de 15 ans

(e.g. Dumonteil 1999 ; Dumonteil & Gourbière, 2004 ; Waleckx *et al.*, 2015 ), ce qui a permis de paramétrer les modèles que j'ai développés.

Dans ce contexte, deux éléments rendaient l'analyse de l'existence d'un éventuel effet de dilution particulièrement intéressant. Le premier, révélé par des analyses de metabarcoding des contenus stomacaux de l'unique espèce locale de vecteur, *T. dimidiata*, est la présence dans le réseau de transmission d'espèces aviaires que le vecteur ne peut infecter (figure 2.2). Le second, révélé par des analyses des facteurs de risque à l'échelle du domicile, est que la présence d'hôtes aviaires domestiques favorise le développement de colonies de vecteurs (Dumonteil *et al.*, 2013). L'effet d'un enrichissement de la communauté par des hôtes aviaires n'est dans ces conditions absolument pas trivial. La non-compétence des hôtes aviaires est clairement en faveur de l'hypothèse d'un effet de dilution, mais leur effet favorable à la démographie des vecteurs conduit à privilégier l'hypothèse d'amplification de la transmission en augmentant le nombre d'individus assurant la circulation de *T. cruzi* entre les espèces hôtes compétentes.



**Figure 2.2. Sources alimentaires et possible réseau de transmission de *T. dimidiata*.** Source : Dumonteil *et al.* (2018). Les nœuds correspondent aux repas sanguins effectués sur des hôtes domestiques (en vert), sylvestres (en

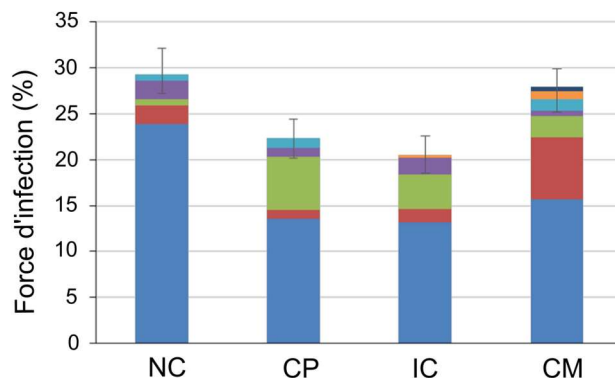
orange) et en humains (violet). La taille des nœuds est proportionnelle à la fréquence alimentaire sur chaque hôte. Les nœuds en forme de diamant représentent les espèces non compétentes et les nœuds en forme de cercle les espèces compétentes. Les traits unissent les espèces quand elles sont retrouvées dans des repas sanguins multiples d'un même vecteur. L'épaisseur des traits est proportionnelle à la fréquence de l'association entre espèces. Les traits solides sont pour les espèces de mammifères dans lesquelles *T. cruzi* peut circuler. Les traits discontinus pour les espèces où *T. cruzi* ne peut pas circuler.

Afin de quantifier l'équilibre entre ces deux effets potentiels de la modification de la communauté d'hôtes sur la transmission de *T. cruzi*, j'ai donc adopté une approche analogue à celle proposée par Schmidt & Ostfeld (2001). J'ai construit un modèle de type *SI* de transmission vectorielle du parasite au sein de la communauté locale d'hôtes que j'ai appliqué à la transmission de *T. cruzi* dans un village représentatif de ceux de l'état du Yucatán. La présentation de ce modèle et les résultats qu'il a permis d'obtenir sont le sujet de ce chapitre et du premier article que j'ai choisi de présenter ;

**Flores-Ferrer A.**, Waleckx E., Dumonteil E. and S. Gourbière.  
The Transmission of Chagas Disease in a Synantropic and Domesticated Host Community.

En parallèle de ce travail, j'ai contribué à deux autres projets concernant également la relation entre biodiversité et transmission de *T. cruzi*. Le premier concernait le rôle de la diversité de vecteurs. En règle générale, les études concernant la biodiversité et la transmission des maladies infectieuses sont concentrées sur l'effet de la diversité d'hôtes et très peu d'études ont cherchées à analyser le rôle de la communauté de vecteurs (*e. g.* Roche *et al.*, 2013). Alors que la transmission de *T. cruzi* au sein de la péninsule du Yucatán ne pose pas ce problème, car il n'y existe qu'une seule espèce de vecteur, *T. dimidiata*, la situation entomologique est très différente dans de nombreux autres endroits de l'aire de répartition du parasite (Figure 2.1). C'est notamment le cas dans la région

amazonienne qui constitue un 'hot-spot' de biodiversité de triatomines (Abad-Franch & Monteiro, 2007 ; Bérenger *et al.*, 2009). L'étude à laquelle j'ai contribué a consisté à collecter plusieurs centaines de vecteurs dans vingt-deux sites appartenant aux quatre grands types de paysages géomorphologiques de Guyane Française afin de caractériser les distributions spatiales et temporelles de la biodiversité de triatomines ainsi que celles de l'infection par *T. cruzi*. Les tendances ont été caractérisées par la construction de modèles statistiques décrivant différentes hypothèses sur ces distributions, et par la sélection du ou des meilleurs modèles pour décrire les variations observées. Ces patrons de variations ont ensuite été intégrés dans un modèle de force d'infection pour calculer les risques auxquels sont exposées les communautés dans les quatre environnements. La conclusion principale de ce travail est que le risque de transmission est minimal dans les environnements pour lesquels le niveau de biodiversité de vecteur n'est ni maximale, ni minimale, mais intermédiaire (figure 2.3).



**Figure 2.3. Variation de la force d'infection (FOI) par *T. cruzi* en Guyane Française.** Source ; Péneau *et al.* (2016). Variations de la FOI au travers les quatre différents paysages de la Guyane Française (NC ; Chaîne du nord, CP ; Plaine de la Côte, IC ; Chaîne Inini-Camopi, CM ; Massif Central), lesquels sont ordonnés par les niveaux de biodiversité croissante des vecteurs mesurés par l'indice *D* de Simpson.

Ce projet n'ayant pas constitué une partie personnelle de mon travail de doctorat, je ne lui ai pas dédié un chapitre de ce document, mais l'annexe 1 contient la version publiée de l'article auquel j'ai été associé pour avoir contribué à l'analyse des résultats des modèles et à la discussion;

Péneau J., Nguyen A., **Flores-Ferrer A.**, Blanchet D., and Gourbière, S. 2016. Amazonian Triatomine Biodiversity and the Transmission of Chagas Disease in French Guiana: In *Medio Stat Sanitas. PLoS Negl Trop Dis* 10(2): e0004427.

Le second projet auquel j'ai participé, depuis la phase initiale cette fois-ci, est l'écriture d'un article de synthèse des approches éco-évolutives de la maladie de Chagas. Cet article discute l'importance de la diversité d'histoire de vie des vecteurs, notamment leurs capacités de résistance aux insecticides et leurs niveaux de domiciliation, sur les stratégies de contrôle à mettre en place pour contenir la maladie. Il aborde également, dans une seconde section plus spéculative, la diversité de *T. cruzi* et l'évolution de sa virulence en proposant des hypothèses pour expliquer son mode de vie qui combine une très longue phase de latence et une très faible virulence, ce qui est étonnant compte tenu du caractère vectoriel de sa transmission et de la diversité d'hôtes qu'il infecte.

Ce projet correspondant à un travail collectif de revue de la littérature et d'analyse d'articles publiés, j'ai choisis également de ne pas lui dédier un chapitre de ce document, mais l'annexe 2 contient la version publiée de l'article dont je suis première auteur;

**Flores-Ferrer, A.**, Marcou O., Waleckx E., Dumonteil E. and Gourbière, S. 2018. Evolutionary Ecology of Chagas Disease; what do

we know and what do we need? *Evolutionary Applications*. 11(4): 470–487.

La suite de ce chapitre illustre donc l'utilisation que l'on peut faire des modèles à compartiments de type *SI* pour étudier la transmission d'un micro-parasite dans une communauté d'hôtes.



## ***Trypanosoma cruzi* Transmission Dynamics in a Synanthropic and Domesticated Host Community**

Flores-Ferrer Alheli<sup>1</sup>, Waleckx Etienne<sup>2,3</sup>, Rascalou Guilhem<sup>1</sup>, Dumonteil Eric<sup>4</sup> and Sébastien Gourbière<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>UMR5096 'Laboratoire Génome et Développement des Plantes', Université de Perpignan Via Domitia, Perpignan, France.

<sup>2</sup> Institut de Recherche pour le Développement, UMR INTERTRYP IRD, CIRAD, Université de Montpellier, Montpellier, France

<sup>3</sup> Laboratorio de Parasitología, Centro de Investigaciones Regionales 'Dr. Hideyo Noguchi', Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.<sup>4</sup> Department of Tropical Medicine, School of Public Health and Tropical Medicine, and Vector-Borne and Infectious Disease Research Center, Tulane University, New Orleans, LA, United States of America.

<sup>5</sup> Centre for the Study of Evolution, School of Life Sciences, University of Sussex, Brighton BN1 9QG, United Kingdom.

\* Corresponding author: Sébastien Gourbière, PhD

Université de Perpignan Via Domitia

52 Av. Paul Alduy, 66100 Perpignan, France

Tel: 33 (0)44 30 19 81 18

Email: gourbiere@univ-perp.fr

## ABSTRACT

*Trypanosoma cruzi* is the causative agent of Chagas disease, a Neglected Tropical Disease affecting 8 million people in the Americas. Triatomine hematophagous vectors feed on a high diversity of vertebrate species that can be reservoirs or dead-end hosts, such as avian species refractory to *T. cruzi*. To understand its transmission dynamics in synanthropic and domesticated species living within villages is essential to quantify disease risk and assess the potential of zoonophylaxis. We developed a *SI* model of *T. cruzi* transmission in a multi-host community where vector reproduction and parasite transmission depend on a triatomine blood-feeding rate accounting for vector host preferences and interference while feeding. The model was parameterized to describe *T. cruzi* transmission in villages of the Yucatan peninsula, Mexico, using the knowledge of *Triatoma dimidiata* vectors and host populations accumulated over the past 15 years. Extensive analyses of the model showed that dogs are key reservoirs and contributors to human infection, as compared to synanthropic rodents and cats, while chickens or other domesticated avian hosts dilute *T. cruzi* transmission despite increasing vector abundance. In this context, reducing the number of dogs or increasing avian hosts abundance decreases incidence in humans by up to 56% and 39%, respectively, while combining such changes reduces incidence by 71%. Although such effects are only reached over >10-years periods, they represent very interesting perspectives to design cost-effective Integrated Vector Management. The concomitant reduction in *T. cruzi* vector prevalence estimated by simulating these zoonophylactic interventions could indeed complement the removal of colonies from the peridomiciles or the use of insect screens that lower vector indoor abundance by ~60% and ~80%. These new findings reinforce the idea that education and *community empowerment* to reduce basic risk factors is a cornerstone to reach and sustain the key objective of interrupting Chagas disease intra-domiciliary transmission.

## AUTHOR SUMMARY

'Chagas disease' (CD) is a Neglected Tropical Disease endemic in 21 American countries that is caused by a parasite, *Trypanosoma cruzi*, transmitted to vertebrates including humans by triatomine bugs. The main strategy to restrain CD burden consists of spraying insecticides in human dwellings. However, vector control failures and emerging insecticide resistance require complementing strategies. One such strategy could be to change the human associated host community so that the abundance of parasite 'reservoirs' decreases and those of parasite 'dead-ends' increases. This requires careful quantitative evaluation using specifically tailored mathematical models. By doing so, we showed that reducing the abundance of reservoir dogs and increasing those of avian hosts that cannot be infected by *T. cruzi* can lower new human infections by up to 56% and 39%. Although such effects take time to manifest themselves, our results show that 'zoonophylaxis' can be part of an integrated and sustainable disease management.

## INTRODUCTION

American trypanosomiasis, also referred to as Chagas disease, is a Neglected Tropical Disease (NTD) endemic in both rural<sup>1-3</sup> and peri-urban/urban<sup>4-6</sup> areas of 21 American countries. The disease causative agent is a stercorarian protozoan parasite, *Trypanosoma cruzi*. Humans become infected mainly by contact with the faeces of bloodsucking triatomine bugs (Hemiptera, Reduviidae) infected with the parasite, although transmission through blood transfusions or from mother to child are significant components of the disease epidemiology<sup>7</sup>. Despite major control initiatives covering most of Latin America<sup>8</sup>, an estimated 8 million people are currently infected with *T. cruzi* and another 70 million people remain at risk of infection<sup>9</sup>. The current international objective, set within the WHO roadmap to control, eliminate and potentially eradicate NTDs, is to interrupt intradomestic transmission in the Americas<sup>10</sup>. Such an ambitious target will require innovative control strategies based on indoor residual spraying locally adjusted to the level of vector adaptation to human habitats<sup>11</sup> in combination with other strategies including environmental management and human habitat improvement through ecohealth approaches<sup>12-16</sup>, zooprophyllaxis<sup>17,18</sup>, and/or drug administration<sup>19</sup>.

As many other vector-borne human diseases, Chagas disease is a zoonosis with a strong (re-)emerging potential since *T. cruzi* is a generalist parasite infecting

a broad range of host species and is transmitted by even more generalist triatomine vector species<sup>20-22</sup>. Studies have pointed out the role of host species diversity on the ecology of human vector-borne pathogens and, accordingly, on disease control<sup>23-24</sup>. Reservoir species can both weaken control interventions targeting the interruption of local transmission and favour the re-emergence of locally controlled parasite<sup>25</sup>, thereby putting previous achievements into jeopardy and calling for sustained epidemiological surveillance<sup>26,27</sup>. On the contrary, non- or less-competent host species can dilute the transmission of generalist pathogens, which potentially makes the preservation of biodiversity a public health policy ally<sup>28</sup>. These two contrasting effects on pathogen transmission obviously suggest that the manipulation of local host communities could help controlling vector-borne diseases in more sustainable ways. However, the potential efficacy of such strategies is, just like vector control, likely to depend on both the ecological and socio-economical contexts<sup>9,29,30</sup>. The quantitative assessment of host community management then requires integrating available knowledge into eco-epidemiological models of transmission within the synanthropic and domesticated host communities that are putative targets of public health interventions.

While the empirical literature on Chagas disease ecology points at the importance of non-human hosts in the transmission of *T. cruzi* to human<sup>31-33</sup>, its modelling has often been focused on vector population dynamics with the hope of optimizing vector control interventions targeting the reduction of triatomine abundance and infestation (see <sup>34</sup> for a review). Dynamic compartmental models

of *T. cruzi* transmission have received less attention and they predominantly account for a single non-human host species that typically corresponds to dogs<sup>35-38</sup>, another 'mammalian' or 'rodent' species<sup>35,38-40</sup>, or an 'average' species representing the host community<sup>41</sup>. Avian hosts that are well-known to be refractory to *T. cruzi* infection<sup>42</sup>, have been explicitly accounted for in such epidemiological models only on rare occasions<sup>35,36,38</sup>. Although those models provided valuable insights into the role of these typical host species in modulating the risk of infection to humans, none of them looked at their combined effects on both *T. cruzi* transmission and vector demography within a host community similar to what is typically identified from studies of triatomine feeding sources<sup>43-46</sup>.

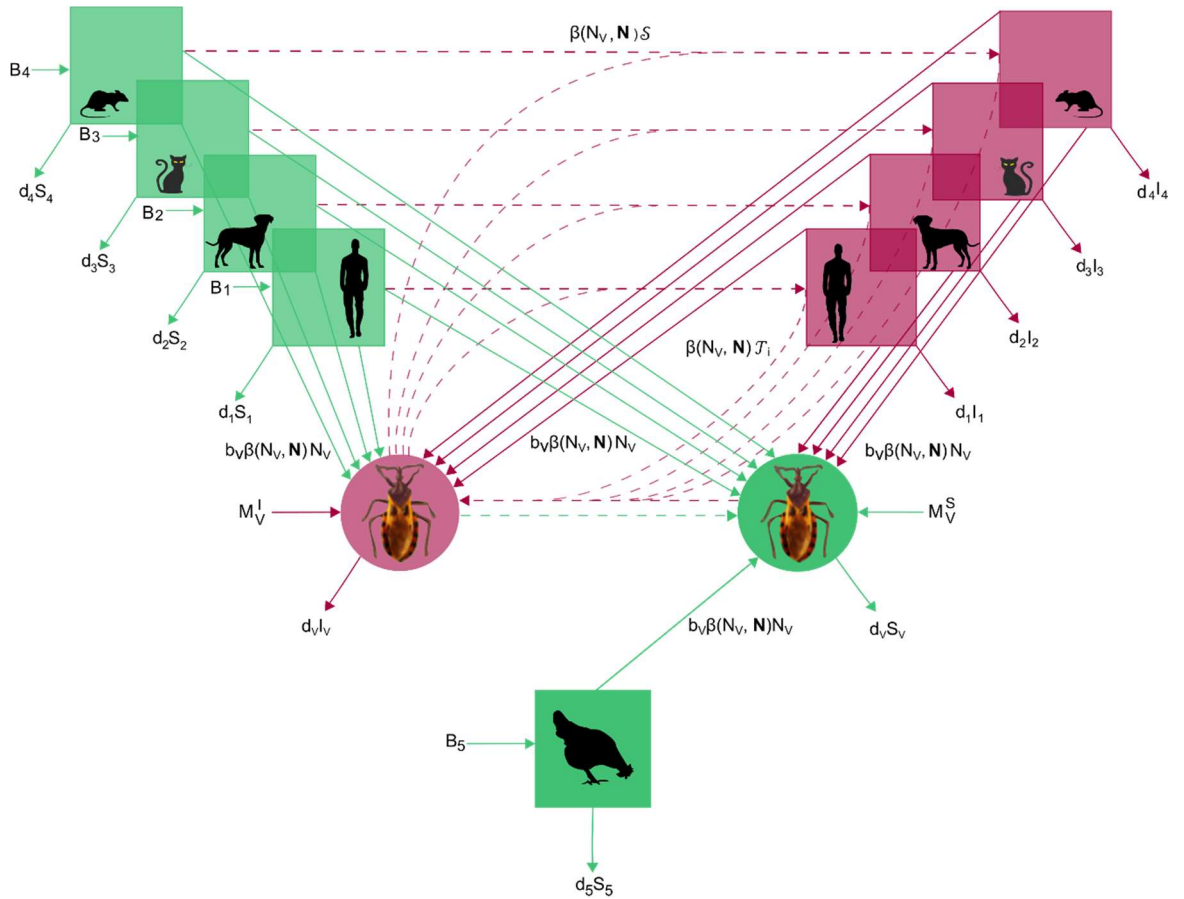
In this contribution, we studied the influence of the synanthropic and domesticated host community in the transmission of *T. cruzi* at a village scale using a compartmental *SI* model<sup>47, 48</sup>. An important originality of our modelling is that vector blood-feeding rate depends on the outcome of the intraspecific competition between individuals to feed on the host community, and that this regulating process feeds back simultaneously on vector demography and parasite transmission. The rate of vector contact has indeed been shown to be affected by direct and indirect interactions between triatomines<sup>36,49-52</sup>, but the consequences of those variations on *T. cruzi* transmission remain unclear. Such feedbacks are likely to be essential in assessing the effect of non-competent hosts on transmission and disease risk. The contribution of avian species to *T. cruzi* transmission must indeed result from a balance between their potential to increase triatomine infestation/abundance<sup>17,53,54</sup>, by increasing blood resource and lowering vector

intraspecific competition, and their ability to dilute the spread of the trypanosome by resisting its infection<sup>42</sup>. We parameterized the resulting eco-epidemiological model to describe the transmission of *T. cruzi* by *Triatoma dimidiata* within a village of the Yucatan peninsula, Mexico. The long-term field studies carried out in this area provided key data on the local network of *T. cruzi* transmission that include estimates of vector and host species abundance and infection, as well as a detailed description of the triatomine blood-feeding host range. This integrative eco-epidemiological approach allowed for a systematic investigation of the effects of synanthropic and domesticated host species on the risk of transmission of *T. cruzi* to human. We evaluated the implications of our results for strategies of Chagas disease control that would incorporate zooprophyllaxis into sustainable and efficient Integrated Vector Management.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Modelling vector-borne transmission with vector competition and preferences for blood meals**

We built a *SI* model for the transmission of a vector-borne pathogen in a community of competent and non-competent host species (Figure 1).



**Figure 1. Flowchart for the SI model of *T. cruzi* transmission in a community of competent and non-competent hosts.** Species  $i=1$  to  $4$  that are competent hosts (at the top) and vectors (in the middle) are made of susceptible (green) and infectious (red) individuals. Species  $5$  represents non-competent hosts (at the bottom) so that all individuals always remain susceptible (green). Arrows represent birth, death, migration and infection processes according to the parameters defined in the main text and Table 1. Continuous and dotted lines correspond to demographic and transmission processes. For simplicity, we used the notations  $\mathcal{S} = \sum_{i \in C} \phi_i(N) \frac{I_i}{N_i} S_V p_V$  and  $T_i = \phi_i(N) \frac{S_i}{N_i} p_{iV}$ .

The novelty of this model is twofold: i) vector blood-feeding influences not only parasite transmission, but also vector reproduction, and ii) the blood-feeding rate is dependent upon intraspecific competition between vectors to access the host individuals they feed on. The other processes were described according to



standard vector-borne modelling. Susceptible ( $S_i$ ) and infectious ( $I_i$ ) individuals of host species  $i$  die at a natural per capita mortality rate  $d_i$  and host deaths are balanced by the recruitment of susceptible individuals at a constant rate  $B_i$ . Susceptible ( $S_V$ ) and infectious ( $I_V$ ) vectors die at a natural per-capita mortality rate  $d_V$ . We accounted for a typical constant recruitment rate that represents, in our model, vector immigration ( $M_V$ ), among which  $M_V^S$  and  $M_V^I$  individuals are susceptible and infected, respectively. The originality of our modelling begins with the description of the recruitment of susceptible vectors. The number of new vector individuals was considered to be the product of the fertility per blood meal  $b_V$  and a per vector capita blood-feeding rate  $\beta(N_V, \mathbf{N})$  that accounted for the competition between the  $N_V$  vectors aiming to feed on host individuals of all species. In this expression and thereafter, vector  $\mathbf{N}$  contains the abundance of each species of the host community. The rates of parasite transmission between hosts and vectors are concomitantly influenced by those competitive interactions as they are directly related to the per capita blood-feeding rate  $\beta(N_V, \mathbf{N})$ . The rates of parasite transmission were also determined by the distribution of contacts between vectors and each species of the host community  $\phi_i(\mathbf{N})$  and the probabilities of parasite transmission per potentially infectious contact between a susceptible host of species  $i$  and an infectious vector,  $p_{iV}$ , or between a susceptible vector and an infectious host,  $p_V$ .

The model then stands as a set of ordinary differential equations describing the number of susceptible and infectious individuals that belong to the vector species;

$$\frac{dS_V}{dt} = M_V^S + b_V \beta(N_V, N) N_V - d_V S_V - \beta(N_V, N) \sum_{i \in C} \phi_i(N) \frac{I_i}{N_i} S_V p_V \quad \text{Equ. 1}$$

$$\frac{dI_V}{dt} = M_V^I - d_V I_V + \beta(N_V, N) \sum_{i \in C} \phi_i(N) \frac{I_i}{N_i} S_V p_V \quad \text{Equ. 2}$$

and to host species  $i$

$$\frac{dS_i}{dt} = B_i - d_i S_i - I_V \beta(N_V, N) \phi_i(N) \frac{S_i}{N_i} p_{iV} \text{ for all } i \in I \quad \text{Equ. 3}$$

$$\frac{dI_i}{dt} = -d_i I_i + I_V \beta(N_V, N) \phi_i(N) \frac{S_i}{N_i} p_{iV} \text{ for all } i \in C \quad \text{Equ. 4}$$

where  $I$  is a set of indices that allow referring to all hosts and that is partitioned into a subset of competent host species,  $C=[1,2,\dots,n_c]$ , and the complement subset of non-competent species,  $NC=[n_c + 1, n_c + 2, \dots, n]$ , with  $n_c$  and  $n$  denoting the total number of competent host species and the total number of host species, respectively.

The complete definition of this model requires specifying the per capita blood-feeding rate  $\beta(N_V, N)$  according to the intraspecific competition for blood meals.

The competition between vectors to feed on their hosts leads the vector per capita blood-feeding rate to be down-regulated as the ratio of vector to hosts density increases. We described this negative interaction using a standard density-dependent function<sup>55</sup>

$$\beta(N_V, \mathbf{N}) = \frac{\beta_{max}}{1 + \gamma \frac{N_V}{N_H}} \quad \text{Equ. 5}$$

where  $\beta_{max}$  stands for the maximal vector feeding rate,  $\gamma$  describes the intensity of the density-dependent regulation and  $N_H$  represents the ‘effective’ size of the host community. This ‘effective’ size of the community is defined as the sum of all host species abundance weighted by vector blood-feeding rates  $\alpha_i$ , i.e.  $N_H = \sum_{i \in I} \alpha_i N_i$ .

### **Model parameterization to *T. dimidiata*, *T. cruzi* and their domesticated and synanthropic host community in the Yucatan peninsula, Mexico**

The above compartmental model was parameterized to describe the transmission of *T. cruzi* in rural villages of the Yucatan peninsula, Mexico, where the vector and host populations have been followed during the past 15 years. This was done in two successive steps. First, by adjusting the dimension of our modelling to the local network of transmission and by providing independent estimates of all its parameters, but the probabilities of transmission per potentially infectious contact, i.e.  $p_{iV}$  and  $p_V$ . Second, by providing indirect estimates of those

last parameters that remain difficult to derive from experimental infections because of the stercorarian mode of transmission of *T. cruzi*<sup>56</sup>. We obtained these indirect estimates by fitting our model to the prevalence of *T. cruzi* infection observed in the vector and host species.

*Tailoring the model to the transmission of T. cruzi by T. dimidiata in the Yucatan peninsula, Mexico.* In this region, the pathogen is transmitted by non-domiciliated *T. dimidiata*<sup>11</sup> that can potentially feed on a host community typically made of domesticated mammals (*Canis lupus familiaris*, *Felis spp.*, *Bos taurus*, *Sus scrofa*) and avian species (*Meleagris gallopavo*, *Gallus gallus*), together with synanthropic rodents (*Mus musculus*, *Rattus spp.*) and birds (*Zenaida spp.*)<sup>46,56</sup>. This community was restricted to the 5 species identified as domestic and synanthropic hosts typically living inside the domicile and peridomicile habitats constituting the modelled village. Those species represented >75% of *T. dimidiata* blood meals according to studies of their digestive content (Waleckx E. et al., in preparation). The relative proportion of blood meals made on these different host species ( $\phi_i$ ) were large on humans and dogs, i.e. 52% and 24%, while those taken on avian hosts, rodents and cats accounted for 11%, 7% and 6%, respectively. Accordingly,  $n_c = 4$  pairs of equations of the forms of Equ. 3 and 4 were specified for each of the competent host species, with index  $i$  taking on values 1 to 4 for human, dogs, cats and rodents, respectively. One additional equation of the form Equ. 3 was retained to describe the non-competent for *T. cruzi* avian hosts population that was referred to as  $i=5$ . From our previous survey of 308 houses

located in the same villages of the peninsula where *T. dimidiata* blood meals were identified, we estimated that the average abundance of human, dogs, cats, rodents, and avian hosts per house were 3.14, 0.93, 0.71, 5.86 and 4.57, respectively<sup>54</sup>. The numbers of hosts at the village scale were then obtained by multiplying those estimated densities by the average number of houses located in the three villages where those data were collected, which was found to be 594 according to the last regional census<sup>57</sup>. This led to the number of hosts of each species present in a typical village appearing in Table 1.

**Table 1. Model parameters values for vectors and host.**

Symbol	Name	Units	Value	References
<i>Host community</i>				
	Number of host of type i <i>Human, Dog, Cat, Rodents, Avian</i>	ind	1867, 551, 424, 3478, 2716	Dumonteil et al. 2013
$B_i$	Recruitment rate of host type i <i>Human, Dog, Cat, Rodents, Avian</i>	ind.day <sup>-1</sup>	0.073, 0.503, 0.29, 4.765, 14.88	This study
$d_i$	Death rate of host type i (10 <sup>-4</sup> ) <i>Human, Dog, Cat, Rodents, Avian</i>	day <sup>-1</sup>	0.39, 9.13, 6.85, 13.70, 54.79	Rascalou et al. 2012
$p_{iv}$	Probability of host i infection from vector (10 <sup>-5</sup> ) <i>Human, Dog, Cat, Rodents, Avian</i>		0.06, 4.2x, 9.1x, 61.3x, 0	This study
<i>Triatoma dimidiata</i>				
$M_v$	Vector migration	ind.day <sup>-1</sup>	394	Barbu et al. 2010
	<i>T. cruzi</i> infection prevalence in migrating vectors		0.178	Waleckx. Personal communication
$\beta_{max}$	Maximal vector feeding rate	day <sup>-1</sup>	0.333	Dumonteil et al. 2018
$\gamma$	Density-dependent regulation of vector feeding		0.054	This study
$\phi_i$	Proportion of blood-meals on host type i <i>Human, Dog, Cat, Rodents, Avian</i>		0.52, 0.24, 0.06, 0.07, 0.11	Waleckx. Personal communication
$\alpha_i$	Vector feeding rates on host type i <i>Human, Dog, Cat, Rodents, Avian</i>		1.53, 2.41, 0.72, 0.12, 0.22	This study
$b_v$	Vector fertility per blood-meal (10 <sup>-2</sup> )		7.58	Zeledon et al. 1970
$d_v$	Vector death rate (10 <sup>-3</sup> )	day <sup>-1</sup>	3.226	Zeledon et al. 1970
$p_v$	Probability of vector infection from host		0.37	This study

The death rate of each host species  $i$  ( $d_i$ ) was calculated as the inverse of its average lifetime expectancy with values for human, dogs, avian, rodents and cats set to 70, 3, 0.5, 2 and 4 years, respectively<sup>37</sup>. The recruitment rate of host species  $i$  ( $B_i$ ) could then be estimated by assuming that the number of hosts of this species in the village equals its population dynamic equilibrium  $N_i^*=B_i/d_i$ , which was obtained by solving  $\frac{dS_i}{dt} + \frac{dI_i}{dt} = 0$  using equations 3 and 4 (S1 Appendix, Equ A1.5). Vectors transmitting *T. cruzi* in the village are either dispersers from the surrounding sylvatic environment or individuals born from the local population dynamics. The number of triatomines dispersing from the sylvatic environment into the village was derived from outcomes of the multi-model inference study by Barbu et al.<sup>58</sup>. We averaged the estimates derived while fitting each of the models according to the support received by those model as measured by their weight of Akaike (parameter  $K_s$  and quantity  $w_i$  in Table 2 of Barbu et al. <sup>58</sup>). From this standard model averaging<sup>59</sup>, we estimated that the number of individuals daily dispersing into the village ( $M_V$ ) equals 394, and we calculated the number of those vectors that are susceptible ( $M_V^S$ ) and infected ( $M_V^I$ ) according to the rate of infection by *T. cruzi* estimated to be 0.178 (Waleckx E. et al., in preparation). To calculate the number of individuals born from the local population dynamics estimates of per vector capita blood-feeding rate ( $\beta(N_V, N)$ ) and vector fertility per blood meal ( $b_V$ ) are required. This first quantity in turn depends on three different estimates. First, the maximal vector feeding rate ( $\beta_{max}$ ) was set to its estimate in a metabarcoding study of vector feeding pattern performed on these *T. dimidiata* populations. This study concluded that individual vector blood-feeding frequency could be up to once every three days, which was found similar to earlier estimates from other species<sup>46</sup>. Second, the intensity at which vector individuals interact while feeding ( $\gamma$ ) was set

to 0.054 to ensure that their population size at equilibrium (calculated by solving Equ A1.6 in S1 Appendix) was the same as in previous village scale modelling of the population dynamics of those vectors<sup>58</sup>. Such a value implies that when the vector to host ratio is equal to  $1/\gamma \sim 18.5$ , the triatomine feeding rate is halved, which is similar to what was estimated in a previous attempt at modelling the reduction of blood meal frequency with the increase in population size<sup>60</sup>. Third, relative vector blood-feeding rates on host species  $\alpha_i$  were estimated (by solving the non-homogeneous linear system of equations A2.2 described in S2 Appendix) to fit the proportions of blood meals made on the different host species ( $\phi_i$ ) given their population sizes ( $N_i$ ), which lead to the values provided in Table 1. The vector fertility per blood meal was derived from Zeledón's<sup>61</sup> broadly recognized experimental work on *T. dimidata* demography. The average amount of eggs produced over a two-years cohort study (446 eggs over 714 days<sup>61, pages 65-67</sup>) was converted into a production per blood meal according to the estimated number of meals made during that amount of time (238 meals). This average fertility was further weighted by the survival rate of eggs (68%) and the proportion of adult female in the triatomine population (5.9%) that were derived from these same experiments, so that it could be applied to the density of individuals ( $N_v$ ) that we modelled. Those calculations provided the value of  $b_v$  appearing in Table 1. Finally, the vector death rate was estimated from the average life expectancy of *T. dimidata* that was estimated to be 310 days<sup>61, pages 65-67</sup>.

*Fitting the model to prevalence data.* There is currently little knowledge about the probability of transmission of *T. cruzi* to its different host species<sup>56</sup>, so

that we had to get indirect estimates of the probabilities  $p_{iV}$  and  $p_V$  by fitting the model to the observed prevalence of *T. cruzi* infection observed in the vector and host populations that we modelled. Expressions of the estimate of  $p_{iV}$  and  $p_V$  could be found (Equ A3.1 and A3.2 in S3 Appendix) and, as expected, involved the prevalence of *T. cruzi* in its hosts. The prevalence values in the different host species were taken from previous field studies and were equal to 2.3% in humans<sup>3</sup> (9/390), 9.8% in rural dogs<sup>62</sup> (10/102), 8.6% in cats<sup>62</sup> (19/220) and 4.8% in rodents<sup>63</sup> (8/165). The probabilities of transmission of *T. cruzi* ( $p_{iV}$  and  $p_V$ ) that were estimated from these rates of infection allowed to complete Table 1 and the parameterization of our model.

### **Analysis of the transmission dynamics of *T. cruzi* in the Yucatan peninsula, Mexico**

We first characterized the ‘standard’ dynamics of *T. cruzi* in the modelled village by using standard local stability analysis<sup>64</sup> of the dynamical model to determine the size of the vector and host population at equilibrium. We further used a next-generation approach<sup>65</sup> to find out the expression of  $R_0$  and identify the role of each host species in the overall *T. cruzi* transmission dynamics. We then performed systematic sensibility analyses to identify the key determinants of the equilibrium levels of the vector and host population size and prevalence of infection with *T. cruzi*. Each parameter value was then varied within a range of -50% to +50% around the standard values shown in Table 1 and we recorded the resulting

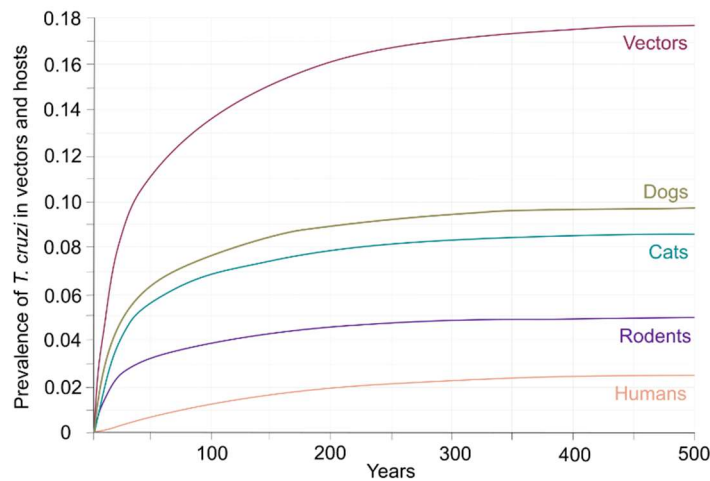


variation in the equilibrium level of the vector and host population size and prevalence of infection with *T. cruzi*. Finally, we used our modelling to simulate zoonophylactic interventions by varying the abundance of dogs and avian hosts and we assessed the resulting changes in vector population size and in the prevalence of infection of the vector and competent host species with *T. cruzi*.

## RESULTS

### **The standard dynamics of *T. cruzi* transmission in a village of the Yucatan peninsula.**

Our parameterized SI model was able to reproduce the prevalence of infection observed in the population of *T. dimidiata* and in its domesticated and synanthropic host community. This clearly appears in Figure 2 where *T. cruzi* spreads into all competent host species until it reaches the prevalence observed in the field. The estimated values of the probabilities of transmission per potentially infectious are consistent with previous estimates. After adjusting our estimate of the probability of transmission to human to account for the proportion of triatomines that are transiting in the domiciles (according to estimates provided in Barbu et al.<sup>58</sup>), the per contact transmission rate was indeed equal to 0.0009. This value is of the same order of magnitude as previous values estimated from triatomines found inside households<sup>35,56,66</sup>. Meanwhile, the relative values of the probability of transmission to human and non-human hosts is also consistent with the two previous estimates derived for opossum<sup>67</sup>, and guinea pigs<sup>68</sup>.



**Figure 2. Dynamic of *T. cruzi* transmission in a village of the Yucatan peninsula.** The dynamic of transmission was initiated by introducing parasite *T. cruzi* in its *T. dimidiata* vector. The prevalence of infection in the vector (purple) and in the competent hosts that include dogs (olive), cats (blue-green), rodents (indigo) and humans (salmon) were then followed until they reached asymptotic values corresponding to the endemic state of *T. cruzi* transmission typically observed in the villages of the Yucatan peninsula.

Standard stability analysis of our dynamical model allowed determining the size of the vector and host population at equilibrium (S1 Appendix). Using those theoretical results with the parameter estimates provided in Table 1 we further calculated that 84% of the vector population was born in the village, which suggests that *T. cruzi* could be transmitted in the village, by colonies located in the peridomiciles, even in the absence of infected vector migration from the sylvatic habitat. We then used a next-generation approach to find out the expression of  $R_0$  in the absence of migration (S4 Appendix). Combining this expression with our parameter estimates we obtained a  $R_0$  value of 1.13, which confirms that a transmission cycle of *T. cruzi* is sustainable in the modelled village even in the absence of vector immigration from the sylvatic habitat. Calculation of  $R_0$  in reduced models where only one host species was included showed that dogs, cats

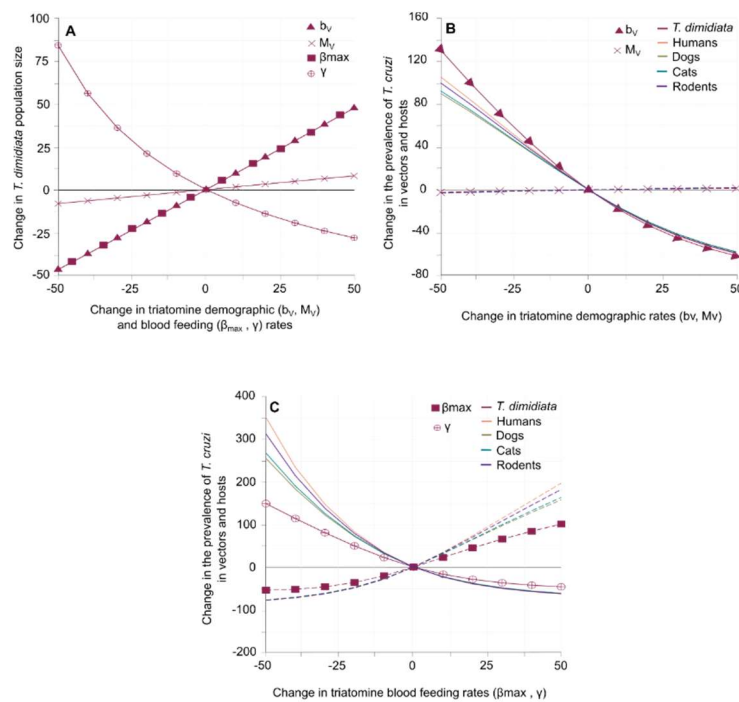
and rodents were reservoirs of *T. cruzi* that would be able to sustain local transmission as their  $R_0$  were equal to 1.10, 1.88 and 3.45, respectively. On the contrary, humans did not represent a sufficient host for *T. cruzi* as their associated  $R_0$  was equal to 0.65.

### **Key determinants of *T. cruzi* transmission dynamic in its domestic and synanthropic hosts.**

We produced systematic sensibility analyses around the standard parameter values presented in Table 1 to identify the key determinants of the epidemiological dynamics appearing in Figure 2. We first focused on triatomine's demography and blood-feeding rate and preferences, before looking at the effect of the host demography and community structure.

*Triatomine's demography and blood-feeding rate.* Increasing triatomine's fertility (per blood meal,  $b_v$ ) or immigration ( $M_v$ ) lead to larger local vector populations, although the effect of the latter was substantially weaker (Figure 3A) and never allowed for the percentage of immigrant bugs found in the village to exceed 20% (S5 Appendix). Interestingly, these two demographic parameters had opposite effects on *T. cruzi* transmission. Higher rates of fertility were associated with a significant drop in *T. cruzi* prevalence in vectors and hosts, while larger arrivals of migrants steadily increased transmission, although to a much lower extent (Figure 3B). This shows the dual role of *T. dimidiata* immigration; migrants

increase vector population size and spread parasites into the village, although those effects remain limited. By contrast, vector births significantly lower *T. cruzi* prevalence as newborn bugs are all considered to be susceptible. In such a context, triatomine's fertility was a key determinant of vector population size and *T. cruzi* transmission by increasing the proportion of locally born susceptible vectors in the population<sup>55</sup>.

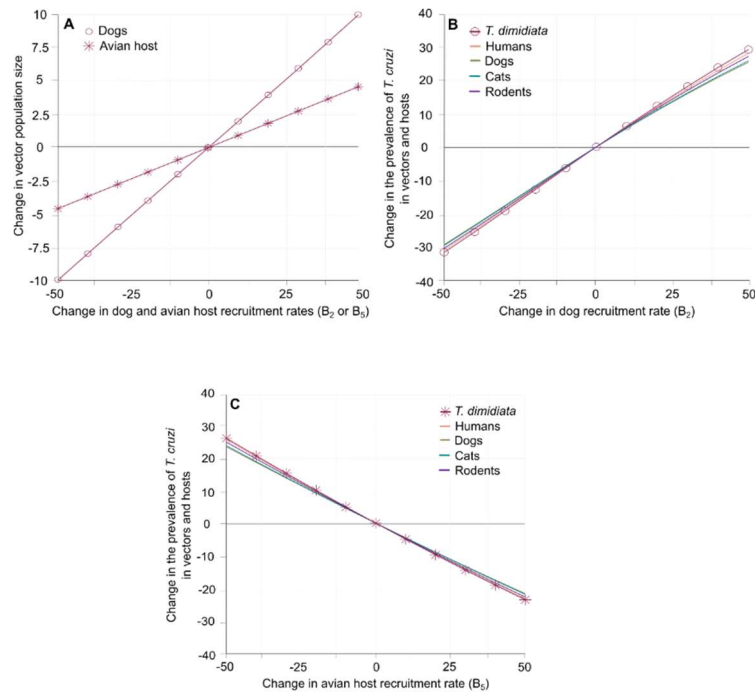


**Figure 3. Impact of *T. dimidiata* demography and blood-feeding on the transmission of *T. cruzi*.** Variation in vector population size (A) and in the prevalence of *T. cruzi* infection in vectors and hosts (B-C) are given with respect to changes in triatomine fertility ( $b_v$ ), immigration ( $M_v$ ), the level of competition for blood meals ( $\gamma$ ) and in the maximal feeding rate ( $\beta_{max}$ ). Triangles, crosses, circles and squared stand for the effects of  $b_v$ ,  $M_v$ ,  $\gamma$  and  $\beta_{max}$  on *T. dimidiata* abundance (A) and the prevalence of infection by *T. cruzi* in vectors (B-C). Continuous lines describe variations in the different hosts prevalence of infection by *T. cruzi* according to  $b_v$  (B) and  $\gamma$  (C), while (superimposed) dotted lines describe variation with respect to  $M_v$  (B) and  $\beta_{max}$  (C). Host species colour code is the same as in Figure 2.

An essential originality of our modelling is that both parasite transmission and vector reproduction are directly determined by vector feeding rate, which itself depends on vector intraspecific competition to take blood meals upon their hosts. This explicit link between demography and blood feeding was shaped by the maximal feeding rate ( $\beta_{max}$ ) and the intensity of the competition ( $\gamma$ ). The maximal feeding rate ( $\beta_{max}$ ) had the exact same positive effect on vector population size as triatomine's fertility per blood meal ( $b_v$ ) since these two parameters multiplicatively determine the maximal number of local newborn vectors (Figure 3A). However, their impacts on parasite transmission were quite the opposite as the maximal feeding rate strengthened the prevalence of *T. cruzi* infection in vectors and hosts (Figure 3C) as it increased not only the vector population size, but also the frequency at which an infected (vector or host) individual made potentially infectious contacts with susceptible (host or vector) individuals. In a similar way, to increase the intensity of competition reduced the frequency of blood meals per individual, which had a negative impact on both vector population size (Figure 3A) and the prevalence of *T. cruzi* (Figure 3C). Noteworthy, the quantitative variations in *T. cruzi* prevalence produced by changes in those two parameters governing triatomine's blood-feeding rate were consistently higher than the variations induced by those describing intrinsic demographic ability, i.e. immigration and per blood meal fertility rates. We thus looked at the effect of the parameters allowing to describe how triatomine's blood-feeding is partitioned on the host community.

*Vector blood-feeding preferences.* The most important impacts of the proportion of blood meals made on the different hosts ( $\phi_i$ ) on *T. cruzi* transmission

were observed when modifying the vector feeding rates on human, dogs and avian hosts (Figure 4).



**Figure 4. Impact of *T. dimidiata* blood-feeding preferences on the transmission of *T. cruzi*.** Variation in the prevalence of *T. cruzi* infection in vectors and hosts are given with respect to changes in the proportion of blood meals taken on humans (A), dogs (B) and avian hosts (C). Changes in *T. dimidiata* prevalence of infection are indicated by circles (A-B) and crosses (C). Continuous lines describe variations in the different hosts prevalence of infection with the same host species colour code as in Figure 2.

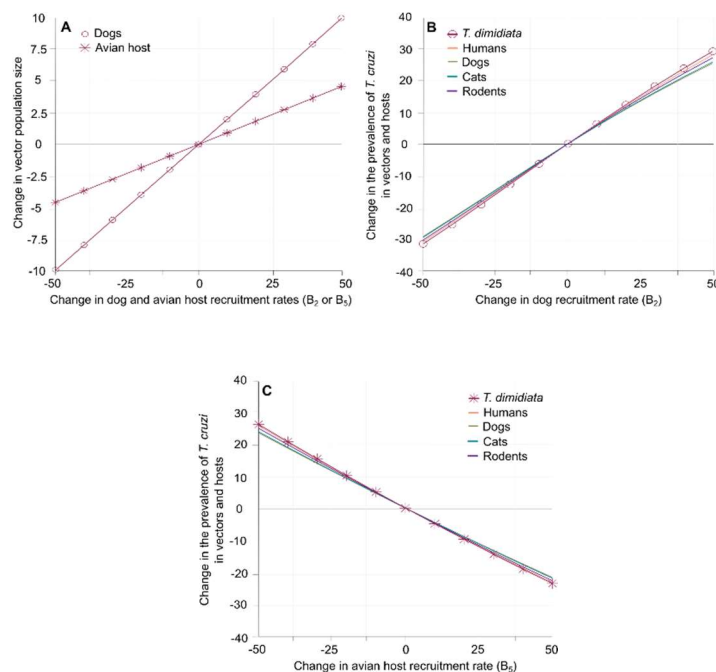
Similar trends were observed when changing the feeding rates on cats and rodents, but the resulting changes in *T. cruzi* infection in vector and other competent hosts never exceeded 12% of their standard equilibrium value (S6 Appendix). When feeding frequencies on humans or dogs were increased, their *T. cruzi* prevalence increased steadily and substantially (Figures 4A-B) while vector infection showed different responses. Indeed, as the standard equilibrium value of *T. cruzi* prevalence in human was low (i.e. 2.3% in Table 1 and Figure 1), to

increase feeding on humans initially reduced infection in vectors (Figure 4A). This effect was not apparent when increasing feeding on dogs (Figure 4B) as those are 4 times more infected than humans in the standard situation (i.e. 9.8% in Table 1 and Figure 1). In both cases, stronger increases in the proportion of blood meals made on a given host species ultimately connect that host and the vectors to such a level that the prevalence of *T. cruzi* infection in both species increase together in a reinforcing manner (Figures 4A-B). This, however, did not ensure that the prevalence of infection increased in other competent hosts. While the infectivity of dogs allowed for a strong increase in vector prevalence that spread to all other host species (Figure 4B), the rewiring of the transmission network toward human infection lead to a substantial decrease of *T. cruzi* prevalence in other competent hosts (Figure 4A). This difference between the contribution of human and dogs also appeared when the proportion of blood meals taken on either species was decreased. A lower rate of feeding on dogs reduced *T. cruzi* prevalence of infection in vectors by up to 25% (Figure 4B), while a lower rate of feeding on humans increased vector infection by 75% and doubled the prevalence of *T. cruzi* in all other competent hosts (Figure 4A). The pattern of variations was obviously very different when the proportion of blood meals taken on (non-competent) avian hosts increased. As expected, any increase in this proportion leads to simultaneous reductions in the prevalence of infection in the vector and all competent hosts, that can reach up to 20% (Figure 4C).

*Host demography and community structure.* The simple relationship between the host demographic rates ( $B_i$  and  $d_i$ ) and their abundances in the community ( $N_i^* = B_i/d_i$ ) allowed changing the later by variations of the former. The



effect of the recruitment rates ( $B_i$ ) on *T. cruzi* prevalence in vector and hosts are described below, while those of mortality rates ( $d_i$ ) are presented elsewhere (S7 Appendix) since changes of those mortality rates (directly linked to host life-expectancies) were considered less likely to occur in the field than changes in recruitments. Halving or doubling the standard values of  $B_i$  lead to directly proportional changes in the host population sizes ( $N_i^*$ ). As expected, increasing the number of dogs or avian hosts in the village increased vector abundance with a maximal effect of 10% and 5%, respectively (Figure 5A).



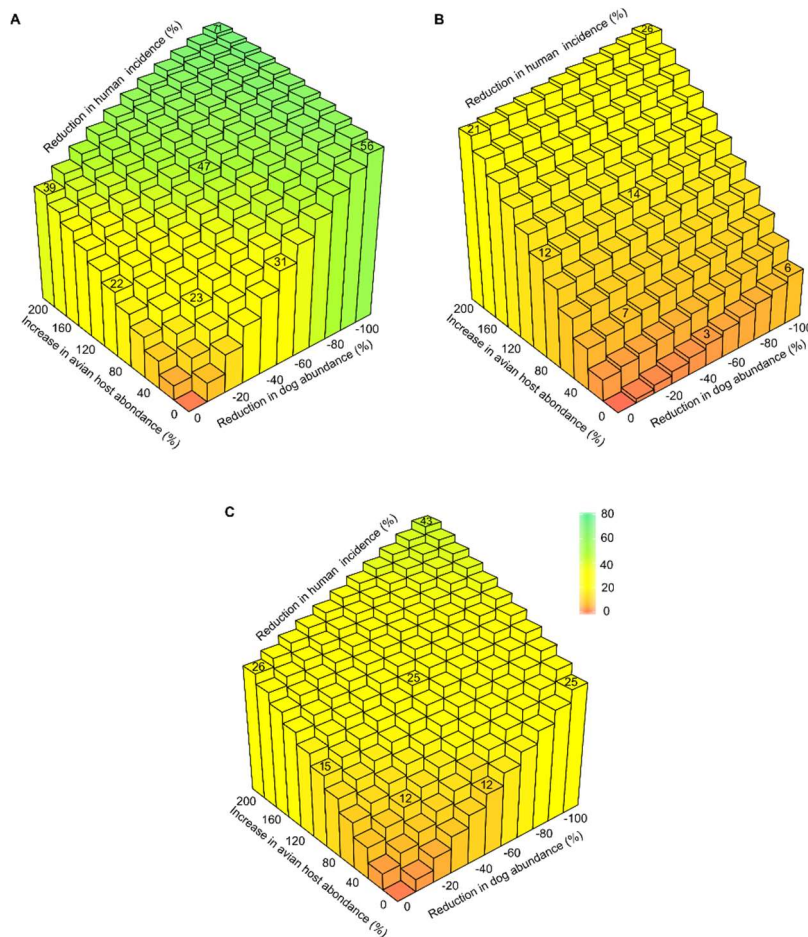
**Figure 5. Impact of hosts demography and community structure on the transmission of *T. cruzi*.** Variation in vector population size (A) and in the prevalence of *T. cruzi* infection in vectors and hosts (B-C) are given with respect to changes in the rate of recruitment (and abundance) in dogs ( $B_2$ ) and avian hosts ( $B_5$ ). Circles and crosses stand for the effects of  $B_2$  and  $B_5$  on *T. dimidiata* abundance (A) and its prevalence of infection by *T. cruzi* (B-C). Continuous lines describe variations in the different hosts prevalence of infection with the same host species colour code as in Figure 2.

The concomitant impacts on the prevalence of *T. cruzi* were an increase of up to 30% and a decrease of up to 25% in host and vectors when varying dogs and avian hosts abundance, respectively (Figures 5B-C). Those effects were substantially larger than the 6% and 0.75% changes observed when modifying the recruitment rates of the cats and rodents populations (S7 Appendix). Noteworthy, the increase in the avian host population size resulted in a clear ‘dilution’ effect as it lowered the prevalence of *T. cruzi* infection in all competent hosts, despite a marked increase in the size of the triatomine population. Since the variations in *T. cruzi* transmission associated by changes in the size of those two typical host populations suggested that control interventions could be strengthened by changes in the composition of the domestic host community, we used our modelling to assess the potential of zooprophylactic interventions.

### **Potential impacts of changes in the domestic host community on *T. cruzi* transmission.**

We produced simulations of control interventions consisting of systematically modifying the size of the dogs and avian hosts population by changing their rate of recruitment ( $B_2$  and  $B_5$ ) alone or in combination. The range of variations was set so that the dog population size decreased from its observed value to 0, while the number of avian hosts was increased up to three times its standard value shown in Table 1. We measured the percentage of changes in the incidence of *T. cruzi* infection in human allowed by those interventions after 5 and 10 years together with their maximal (asymptotic) potential. The efficacy of

removing the entire dog population or tripling the abundance of avian hosts asymptotically reached a 56% and a 39% reduction in *T. cruzi* incidence in human, while combining the two allowed for a reduction of up to 71% of *T. cruzi* transmission to humans (Figure 6A).



**Figure 6. Zooprophyllaxis and its potential to limit *T. cruzi* transmission to humans in villages of the Yucatan peninsula.** The maximal potential of zooprophyllactic interventions on human incidence is shown (A) along with their expected impact after 5 years (B) and 10 years (C). Interventions aim at reducing *T. cruzi* transmission by lowering the number of dogs (x-axis) or increasing the number of avian hosts (y-axis). The population sizes in the absence of intervention correspond to those observed in villages of the area and reported in Table 1.

It is important to mention that these encouraging figures can only be reached in the long term, but that a 26% and a 43% reduction in incidence can still

be expected after 5 and 10-years of intervention on both dogs and avian hosts (Figures 6B-C). Importantly, less extreme interventions can still provide significant outcomes. Halving the size of the dog population or doubling the avian hosts population would, on their own, reduce incidence of *T. cruzi* infection in humans by up to 31% and 22% (Figure 6A), with expected effects after 5 and 10 years ranging in 3%-12% and 12%-15%, respectively (Figures 6B-C). These two changes would actually combine efficiently so that human incidence could be reduced by 47 % over the long term (Figure 6A) with transitory effects of 14 and 25% after 5 and 10 years of intervention on both dogs and avian hosts (Figures 6B-C). Even more moderate efforts could make some difference. For instance, a 20% reduction in the number of dogs and a 50% increase in the number of avian hosts could be combined to produce a long-term reduction in the incidence of human infection by *T. cruzi* of 23%, with transitory effects of 7% and 12% after 5 and 10 years of control (Figures 6A-C).

## DISCUSSION

For decades now, studies of Chagas disease ecology have been focused on the importance of synanthropic and domesticated animals in the transmission of *T. cruzi* within human habitats. Various entomological risk factor analyses performed across Latin America have demonstrated that the level of house infestation by (different species of) triatomine vectors is positively associated with the presence or the abundance of dogs<sup>17,54</sup>, cats<sup>69-71</sup>, rodents<sup>17,72-75</sup>, chicken<sup>76-78</sup> and other species of vertebrate hosts<sup>69,73,79</sup>. Although the contribution of those species to human infection by *T. cruzi* is hard to demonstrate, positive correlations have been found between the number of infected dogs and the prevalence of *T. cruzi* in vectors<sup>80,81</sup> and in human<sup>53,82</sup> or between seropositivity in dogs and humans<sup>83</sup>. Meanwhile, it has been repeatedly suggested that the presence of avian hosts, typically chicken, could reduce the prevalence of *T. cruzi* infection in bugs and humans<sup>84</sup>. While ecological and epidemiological data keep on accumulating and refining our knowledge of *T. cruzi* transmission networks<sup>46,85</sup>, their integration into strategic models<sup>86</sup> representing *T. cruzi* transmission in host community remains rare. This undoubtedly limit our ability to reach key public health objectives (and to understand local failures and re-emergence) as such modelling are essential tools to anticipate the potential of control interventions aiming at interrupting *T. cruzi* transmission to humans according to the local specificities that can always be found in places where interventions are intended.

We developed the first *SI* model of *T. cruzi* transmission in a multi-host community typical of those observed in the Yucatan peninsula, Mexico, where both vector reproduction and parasite transmission depend on triatomine blood-feeding rate that itself accounts for the vector's host preferences and interference while feeding on individual hosts. By integrating all available knowledge about the local vector and host populations that have been accumulated over long-term field studies into this model and by producing extensive analysis of its dynamical behaviour, we provided a first evaluation of the contribution of the different hosts in the local transmission of *T. cruzi*.

The first main outcome of this integrative modelling study is that dogs are the main reservoirs of *T. cruzi* in the Yucatan peninsula as variations in their abundance has a 6 and 60 times higher impact on *T. cruzi* prevalence of infection than those of cats and rodents, respectively. Any 1% change in the number of dogs indeed resulted in a 0.6% variation in *T. cruzi* infection prevalence in vectors and other competent hosts, while a similar change in cats and rodents only led to 0.1% and 0.01% variations in prevalence of infection. The importance of dogs as reservoir of *T. cruzi* has long been recognized in other regions of Latin America (see references above) and the presence of dogs was indeed identified as a key factor of house infestation in villages of the Yucatan peninsula<sup>54</sup>. This study confirms that the abundance of dogs is a key determinant of *T. dimidiata* vector population size, with a 1% increase in the number of dogs leading to a 0.2% increase in the number of vectors. Importantly, this also demonstrated that vector abundance is a poor indicator of the risk of human infection since its variation with

respect to dog abundance represented a threefold under-estimation of the variations in *T. cruzi* prevalence in human. The epidemiological role of cats is typically less investigated and more controversial than the contribution of dogs<sup>26</sup>, and the presence of cats was indeed not identified as a key factor of house infestation in the Yucatan peninsula<sup>54</sup>. The results of our epidemiological model support the view that the number of cats has little effect on the vector population size. However, again, this only represented an underestimation of its impact on *T. cruzi* infection prevalence in human that was found 2.5 higher than the effect on the abundance of local *T. dimidiata* population, and much more significant than the effect of changes in rodent population size.

The second key outcome of our modelling is to provide evidence that avian hosts dilute the transmission of *T. cruzi* in the studied system. Evaluating the conditions for an increase in non-competent host abundance to dampen the transmission of infectious agents requires not only modelling the consequences of transmission failure on such hosts, but also the positive (non-linear) effects of such an increase on vector population dynamics<sup>87</sup>. Such demographic feedback is missing in several influential models promoting the existence of a dilution in Lyme disease<sup>88</sup> and is also lacking from pioneering models of *T. cruzi* transmission that included non-competent hosts, typically chicken, to look at their effect on domiciliary transmission<sup>18,35,89</sup>. By accounting for such dynamical feedback, we show that the presence of avian hosts increase the size of the *T. dimidiata* population with a 1% increase in the number of hosts leading to a 0.1% increase in the number of vectors. This represented just half the impact of the number of

dogs on vector abundance and was very consistent with field assessment of the determinants of house infestation in the villages of the Yucatan peninsula that identified the number of chicken as a key factor although with a lower effect than dog numbers<sup>54</sup>. Despite such effect on the *T. dimidiata* population, any 1% increase in the number of avian hosts in the community lead to a 0.45% decrease in the prevalence of *T. cruzi* in hosts. Such an effect is consistent with a previous strategic modelling attempt that found a similarly negative, although quantitatively minor, effect of the number of chickens on the prevalence of *T. cruzi* infection in human<sup>35</sup>, but contrasts with the amplification effect found elsewhere<sup>89</sup>. This shows that the effect of non-competent hosts in amplifying or diluting the domestic and peridomestic transmission of *T. cruzi* transmission can substantially vary according to the relative abundance of such hosts in the community and with the life-histories and infectiousness/infectivity of the other host species, all of those determinants being orchestrated by vector feeding behaviour. While these host features have been documented in various places across Latin America, there is a critical need to better understand vector feeding behaviour and its plasticity (in response to the host community structure<sup>90</sup>), to ultimately link the triatomine host feeding rate and choices to domiciliary transmission of *T. cruzi* using fully dynamical models that integrate increasing behavioural and ecological knowledge as exemplified for West-Nile virus<sup>91</sup> and initiated for Chagas disease in this contribution.

Our modelling framework could indeed be adapted to other eco-epidemiological Chagas disease contexts and provide more insights into the role of host communities on *T. cruzi* transmission. One obvious follow-up could be to



model the ecotone area surrounding the village where other domesticated host species could potentially be targets for zoonophilaxis, especially cows that have been identified as blood meal sources in studies of *T. dimidiata* gut's content<sup>46</sup>. Meanwhile, additional information could be derived from this emerging approach of triatomine's feeding behaviour, such as the presence of blood from multiple hosts within the gut of a single vector individual<sup>44,46,92</sup>, which could help fine-tuning the modelled network of transmission. Those further developments would typically require field studies and data on triatomine's feeding rates and preferences as well as vectors' dispersal between habitats to set up even more integrated eco-epidemiological models.

The interruption of Chagas disease intra-domiciliary transmission in the Americas will likely require the development of sustainable approaches based on Integrated Vector Management (IVM) combining vector control methods according to local ecological, biological and social conditions shaping the *T. cruzi* transmission network<sup>93</sup>. Zoonophilaxis has long been identified as a possible strategy to control Chagas disease<sup>35</sup>, other Neglected Tropical Diseases such as cutaneous<sup>94</sup> and visceral leishmaniasis<sup>95</sup>, Human African trypanosomiasis<sup>30</sup> and malaria<sup>97</sup>. The objective of zoonophilaxis is to use synanthropic or domestic animals to divert vectors from feeding upon humans, which should decrease the human-parasite contact and ultimately reduce the prevalence of infection in humans. The obvious drawback in providing additional feeding sources to the vectors is that it is likely to boost its population dynamics and population size, which might ultimately result in the opposite effect, i.e. increasing transmission to humans

(zoopotential). The balance between zooprophyllaxis and zoopotential has often been shown to be subtle so that a deep understanding of the local context of transmission always appears as an essential prerequisite to include the modification of the composition of host communities into integrated interventions<sup>30,96,97</sup>. The transmission of *T. cruzi* is very likely to follow the same trend and conclusions that we draw from our modelling tailored to describe transmission in the villages under study in the Yucatan peninsula are not to be generalized to other systems (as already suggested above). Still, we have shown that, in this specific context, reducing dog abundance can decrease incidence in humans by up to 56% while increasing the abundance of avian hosts can decrease it by up to 39%. Although such intervention would not have purely additive effects, simultaneous changes in these two host population sizes could provide a 71% reduction in new human cases. While such figures could not be reached within 5 or 10-years periods, they represent very interesting long-term perspectives to design cost-effective IVM. The concomitant reduction in the vector prevalence of infection by *T. cruzi* that were estimated from our simulations of removing dogs, adding chickens or both interventions would indeed complement the cleaning of the peridomiciles (to eliminate established colonies) or the use of insect screens that have been shown to reduce *T. dimidiata* abundance by 52-62% and 87-96% at the household scale<sup>98</sup> and by 60% and 80% when applied to the entire village<sup>12</sup>. Alternatively, the vaccination of dogs<sup>100-102</sup> to reduce their parasite carrying capacity and infectiousness to triatomine vectors (in addition to preventing cardiac disease progression in these hosts) or their protection with insecticide-impregnated collars<sup>102</sup> may be more readily adopted by communities and should similarly impact *T. cruzi* transmission. Our results taken together into simple calculations of the

reduction of the force of infection<sup>14,34,103</sup> suggest that human incidence could be divided by a up to 9-18 times by implementing zoonophylaxis in combination with the cleaning of the peridomiciles or the use of insect screens, respectively. The potential efficacy of these strategies reinforces the idea that education and *community empowerment* to reduce basic risk factors is a cornerstone to reach and sustain the key objective of interrupting intra-domiciliary transmission of Chagas Disease<sup>13,93,104,105</sup>.

The contribution of mathematical modelling to provide either conceptual or system specific knowledge on the transmission of infectious diseases has been recognized for a long time and is being almost constantly reviewed<sup>106-108</sup>. The cost-effectiveness of this approach in integrating basic knowledge on pathogen transmission to anticipate the potential of control strategies that cannot be tested in the field because of limited budget and/or ethical issues makes it a highly desirable tool for the control of Neglected Tropical Diseases<sup>109,110</sup>. The complexity of Chagas Disease eco-epidemiology, involving a broad biodiversity of triatomine vectors and vertebrate hosts and a high genetic diversity of *T. cruzi* strains, makes its dynamical modelling a necessary and exciting challenge to help ending the persistent burden that *T. cruzi* has put on human settlements and populations ever since they first colonized the Americas<sup>111</sup>.

## REFERENCES

1. Diosque, P., Padilla, A. M., Cimino, R. O., Cardozo, R. M., Negrette, O. S., Marco, J. D., et al. (2004). CHAGAS DISEASE IN RURAL AREAS OF CHACO PROVINCE, ARGENTINA: EPIDEMIOLOGIC SURVEY IN HUMANS, RESERVOIRS, AND VECTORS. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 71(5), 590–593. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2004.71.590>
2. Alroy, K. A., Huang, C., Gilman, R. H., Quispe-Machaca, V. R., Marks, M. A., Ancca-Juarez, J., et al. (2015). Prevalence and Transmission of *Trypanosoma cruzi* in People of Rural Communities of the High Jungle of Northern Peru. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(5), e0003779. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003779>
3. Gamboa-Leon, R., Ramirez-Gonzalez, C., Pacheco-Tucuch, F. S., O’Shea, M., Rosecrans, K., Pippitt, J., et al. (2014). Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* Among Mothers and Children in Rural Mayan Communities and Associated Reproductive Outcomes. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(2), 348–353. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0527>
4. Levy, M. Z., Bowman, N. M., Kawai, V., Waller, L. A., Cornejo del Carpio, J. G., Benzaquen, E. C., et al. (2006). Periurban *Trypanosoma cruzi*-infected *Triatoma infestans*, Arequipa, Peru. *Emerging Infectious Diseases*, 12(9), 1345–1352. <https://doi.org/10.3201/eid1209.051662>
5. Guzman-Tapia, Y., Ramírez-Sierra, M. j., & Dumonteil, E. (2007). Urban Infestation by *Triatoma dimidiata* in the City of Mérida, Yucatán, México. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 7(4), 597–606. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0133>
6. Urdaneta-Morales, S. (2014). Chagas’ Disease: An Emergent Urban Zoonosis. The Caracas Valley (Venezuela) as an Epidemiological Model. *Frontiers in Public Health*, 2. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00265>
7. Coura, J. R. (2015). The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(3), 277–282. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140362>
8. Flores-Ferrer, A., Marcou, O., Waleckx, E., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2018). Evolutionary ecology of Chagas disease; what do we know and what do we need? *Evolutionary Applications*, 11(4), 470–487. <https://doi.org/10.1111/eva.12582>
9. World Health Organisation.(2015) Generic Framework for control, elimination and eradication of neglected tropical diseases. [http://www.who.int/neglected\\_diseases/resources/NTD\\_Generic\\_Framework\\_2015.pdf](http://www.who.int/neglected_diseases/resources/NTD_Generic_Framework_2015.pdf)
10. World Health Organisation. (2012). *ACCELERATING WORK TO OVERCOME THE GLOBAL IMPACT OF NEGLECTED TROPICAL DISEASES. A ROADMAP FOR IMPLEMENTATION*. Genève-Suisse.
11. Waleckx, E., Gourbière, S., & Dumonteil, E. (2015). Intrusive versus domiciliated triatomines and the challenge of adapting vector control practices against Chagas disease. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(3), 324–338. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140409>
12. Barbu, C., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2011). Evaluation of Spatially Targeted Strategies to Control Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata* Vector of Chagas Disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(5), e1045. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001045>
13. Waleckx, E., Camara-Mejia, J., Jesus Ramirez-Sierra, M., Cruz-Chan, V., Rosado-Vallado, M., Vazquez-Narvaez, S., et al. (2015). An innovative ecohealth intervention for Chagas disease vector control in Yucatan, Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(2), 143–149. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru200>

14. Waleckx, E., Pérez-Carrillo, S., Chávez-Lazo, S., Pasos-Alquicira, R., Cámara-Heredia, M., Acuña-Lizama, J., et al. (2018). Non-randomized controlled trial of the long-term efficacy of an Ecohealth intervention against Chagas disease in Yucatan, Mexico. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(7), e0006605. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006605>
15. Monroy, C., Castro, X., Bustamante, D. M., Pineda, S. S., Rodas, A., Moguel, B., et al. (2012). An Ecosystem Approach for the Prevention of Chagas Disease in Rural Guatemala. *Ecohealth Research in Practice: Innovative Applications of an Ecosystem Approach to Health* (pp. 153–162). [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0517-7\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0517-7_14)
16. Lucero, D. E., Morrissey, L. A., Rizzo, D. M., Rodas, A., Garnica, R., Stevens, L., et al. (2013). Ecohealth Interventions Limit Triatomine Reinfestation following Insecticide Spraying in La Brea, Guatemala. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(4), 630–637. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0448>
17. Bustamante, D. M., Urioste-Stone, S. M. D., Juárez, J. G., & Pennington, P. M. (2014). Ecological, Social and Biological Risk Factors for Continued *Trypanosoma cruzi* Transmission by *Triatoma dimidiata* in Guatemala. *PLOS ONE*, 9(8), e104599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104599>
18. Peterson, J. K., Bartsch, S. M., Lee, B. Y., & Dobson, A. P. (2015). Broad patterns in domestic vector-borne *Trypanosoma cruzi* transmission dynamics: synanthropic animals and vector control. *Parasites & Vectors*, 8. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1146-1>
19. Cucunubá, Z. M., Nouvellet, P., Peterson, J. K., Bartsch, S. M., Lee, B. Y., Dobson, A. P., & Basáñez, M.-G. (2018). Complementary Paths to Chagas Disease Elimination: The Impact of Combining Vector Control With Etiological Treatment. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 66(suppl\_4), S293–S300. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy006>
20. Noireau, F., Diosque, P., & Jansen, A. M. (2009). *Trypanosoma cruzi*: adaptation to its vectors and its hosts. *Veterinary Research*, 40(2), 26. <https://doi.org/10.1051/vetres/2009009>
21. Gourbière, S., Dorn, P., Tripet, F., & Dumonteil, E. (2011). Genetics and evolution of triatomines: from phylogeny to vector control. *Heredity*, 108(3), 190–202. <https://doi.org/10.1038/hdy.2011.71>
22. Telleria, J., & Tibayrenc, M. (2017). *American Trypanosomiasis Chagas Disease: One Hundred Years of Research* (2de ed.). Oxford: Elsevier.
23. Keesing, F., Belden, L. K., Daszak, P., Dobson, A., Harvell, C. D., Holt, R. D., et al. (2010). Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*, 468(7324), 647–652. <https://doi.org/10.1038/nature09575>
24. Wood, C. L., Lafferty, K. D., DeLeo, G., Young, H. S., Hudson, P. J., & Kuris, A. M. (2014). Does biodiversity protect humans against infectious disease? *Ecology*, 95(4), 817–832. <https://doi.org/10.1890/13-1041.1>
25. Rhyan, J. C., & Spraker, T. R. (2010). Emergence of Diseases From Wildlife Reservoirs. *Veterinary Pathology*, 47(1), 34–39. <https://doi.org/10.1177/0300985809354466>
26. Gürtler, R. E., Cecere, M. C., Lauricella, M. A., Cardinal, M. V., Kitron, U., & Cohen, J. E. (2007). Domestic dogs and cats as sources of *Trypanosoma cruzi* infection in rural northwestern Argentina. *Parasitology*, 134(01), 69. <https://doi.org/10.1017/S0031182006001259>
27. Barreto, M. L., Teixeira, M. G., Bastos, F. I., Ximenes, R. A., Barata, R. B., & Rodrigues, L. C. (2011). Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research

- needs. *The Lancet*, 377(9780), 1877–1889. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60202-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60202-X)
28. Kilpatrick A. M., Salkeld D. J., Titcomb G., & Hahn M. B. (2017). Conservation of biodiversity as a strategy for improving human health and well-being. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1722), 20160131. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0131>
  29. Arunachalam, N., Tana, S., Espino, F., Kittayapong, P., Abeyewickreme, W., Wai, K. T., et al. (2010). Eco-bio-social determinants of dengue vector breeding: a multicountry study in urban and periurban Asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(3), 173–184. <https://doi.org/10.2471/BLT.09.067892>
  30. Stone, C. M., & Chitnis, N. (2015). Implications of Heterogeneous Biting Exposure and Animal Hosts on Trypanosomiasis brucei gambiense Transmission and Control. *PLoS Computational Biology*, 11(10), e1004514. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004514>
  31. Vázquez DP, Canale D, Gürtler RE. (1999). Effects of Non-Susceptible Hosts on the Infection with *Trypanosoma cruzi* of the Vector *Triatoma infestans*: an Experimental Model. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 94(3):413–9.
  32. Gürtler, R. E., & Cardinal, M. V. (2015). Reservoir host competence and the role of domestic and commensal hosts in the transmission of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, 151, 32–50. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.05.029>
  33. Browne, A. J., Guerra, C. A., Alves, R. V., da Costa, V. M., Wilson, A. L., Pigott, D. M., et al. (2017). The contemporary distribution of *Trypanosoma cruzi* infection in humans, alternative hosts and vectors. *Scientific Data*, 4, 170050. <https://doi.org/10.1038/sdata.2017.50>
  34. Nouvellet, P., Cucunubá, Z. M., & Gourbière, S. (2015). Chapter Four - Ecology, Evolution and Control of Chagas Disease: A Century of Neglected Modelling and a Promising Future. In R. M. A. and M. G. Basáñez (Ed.), *Advances in Parasitology* (pp. 135–191).
  35. Cohen, J. E., & Gürtler, R. E. (2001). Modeling Household Transmission of American Trypanosomiasis. *Science*, 293, 693–698.
  36. Castañera, M. B., Aparicio, J. P., & Gürtler, R. E. (2003). A stage-structured stochastic model of the population dynamics of *Triatoma infestans*, the main vector of Chagas disease. *Ecological Modelling*, 162(1–2), 33–53. [https://doi.org/10.1016/S0304-3800\(02\)00388-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3800(02)00388-5)
  37. Rascalou, G., Pontier, D., Menu, F., & Gourbiere, S. (2012). Emergence and Prevalence of Human Vector-Borne Diseases in Sink Vector Populations. *Plos One*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036858>
  38. Cruz-Pacheco, G., Esteva, L., & Vargas, C. (2012). Control measures for Chagas disease. *Mathematical Biosciences*, 237(1), 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2012.03.005>
  39. Devillers, H., Lobry, J. R., & Menu, F. (2008). An agent-based model for predicting the prevalence of *Trypanosoma cruzi* I and II in their host and vector populations. *Journal of Theoretical Biology*, 255(3), 307–315. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.08.023>
  40. Rabinovich, J. E., & Rossell, O. (1976). Mathematical models and the ecology of Chagas' disease New Approaches in American Trypanosomiasis Research. *Scientific Publication*, (318), 359–369.
  41. Erazo, D., Cordovez, J., Cabrera, C., Calzada, J. E., Saldaña, A., & Gottdenker, N. L. (2017). Modelling the influence of host community composition in a sylvatic *Trypanosoma cruzi* system. *Parasitology*, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0031182017001287>
  42. Minter-Goedbloed, E., & Croon, J. J. (1981). The susceptibility of chickens to *Trypanosoma* (Schizotrypanum) *cruzi*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 75(3), 350–353.

43. Rabinovich, J. E., Kitron, U. D., Obed, Y., Yoshioka, M., Gottdenker, N., & Chaves, L. F. (2011). Ecological patterns of blood-feeding by kissing-bugs (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae). *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(4), 479–494. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000400016>
44. Waleckx, E., Suarez, J., Richards, B., & Dorn, P. L. (2014). Triatoma sanguisuga blood meals and potential of Chagas disease transmission in Louisiana, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 20(12) :2141-3
45. Almeida CE, Faucher L, Lavina M, Costa J, Harry M. (2016). Molecular Individual-Based Approach on Triatoma brasiliensis: Inferences on Triatomine Foci, Trypanosoma cruzi Natural Infection Prevalence, Parasite Diversity and Feeding Sources. *PLoS Negl Trop Dis*. 10(2):e0004447.
46. Dumonteil, E., Ramirez-Sierra, M.-J., Pérez-Carrillo, S., Teh-Poot, C., Herrera, C., Gourbière, S., & Waleckx, E. (2018). Detailed ecological associations of triatomines revealed by metabarcoding and next-generation sequencing: implications for triatomine behavior and Trypanosoma cruzi transmission cycles. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22455-x>
47. Diekmann, O., & Heesterbeek, H. J. (2000). *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Buildign, Analysis and Interpretation*. Chichester: Wiley.
48. Keeling, M. J., & Rohani, P. (2008). *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. New Jersey: Princeton University Press; 2008. 408 p.
49. Schofield, C. J., Williams, N. G., & Marshall, T. F. (1986). Density-dependent perception of triatomine bug bites. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 80(3), 351–358.
50. Kirk, M. L., & Schofield, C. J. (1987). Density-dependent timing of defaecation by *Rhodnius prolixus*, and its implications for the transmission of Trypanosoma cruzi. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(2), 348–349.
51. Cecere, M. C., Canale, D. M., & Gürtler, R. E. (2003). Effects of refuge availability on the population dynamics of *Triatoma infestans* in central Argentina. *Journal of Applied Ecology*, 40(4), 742–756. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2664.2003.00825.x>
52. Oscherov, E. B., Damborsky, M. P., Bar, M. E., & Gorla, D. E. (2004). Competition between vectors of Chagas disease, *Triatoma infestans* and *T. sordida*: effects on fecundity and mortality. *Medical and Veterinary Entomology*, 18(4), 323–328. <https://doi.org/10.1111/j.0269-283X.2004.00526.x>
53. Gürtler, R. E., Chuit, R., Cecere, M. C., Castañera, M. B., Cohen, J. E., & Segura, E. (1998). Household prevalence of seropositivity for *Trypanosoma cruzi* in three rural villages in northwest Argentina: environmental, demographic, and entomologic associations. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59(5), 741–749. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1998.59.741>
54. Dumonteil, E., Nouvellet, P., Rosecrans, K., Ramirez-Sierra, M. J., Gamboa-Leon, R., Cruz-Chan, V., et al . (2013). Eco-Bio-Social Determinants for House Infestation by Non-domiciliated *Triatoma dimidiata* in the Yucatan Peninsula, Mexico. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.000246>
55. Maynard Smith, J., & Slatkin, M. (1973). The Stability of Predator-Prey Systems. *Ecology*, 54(2), 384–391. <https://doi.org/10.2307/1934346>
56. Nouvellet, P., Dumonteil, E., & Gourbiere, S. (2013). The Improbable Transmission of Trypanosoma cruzi to Human: The Missing Link in the Dynamics and Control of Chagas Disease. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 7(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002505>
57. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2015). Encuesta Intercensal 2015. Retrieved 13 December 2017, from México en Cifras website: <http://www.beta.inegi.org.mx/app/areasgeograficas/?aq=31#tabMCCollapse-Indicadores>

58. Barbu, C., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2010). Characterization of the Dispersal of Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata* through the Selection of Spatially Explicit Models. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(8), e777. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000777>
59. Claeskens, G., & Hjort, N. L. (2008). *Model Selection and Model Averaging*. In *Statistical and Probabilistic Mathematics*. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511790485>
60. Pelosse, P., Kribs-Zaleta, C. M., Ginoux, M., Rabinovich, J. E., Gourbiere, S., & Menu, F. (2013). Influence of vectors' risk-spreading strategies and environmental stochasticity on the epidemiology and evolution of vector-borne diseases: the example of Chagas' disease. *PLoS One*, 8(8), e70830.
61. Zeledón, R. (1981). *El Triatoma Dimidiata (Latreille, 1811) y su Relación con la Enfermedad de Chagas*. San José, Costa Rica: UNED.
62. Jimenez-Coello, M., Poot-Cob, M., Ortega-Pacheco, A., Guzman-Marin, E., Ramos-Ligonio, A., Sauri-Arceo, C. H., & Acosta-Viana, K. Y. (2008). American trypanosomiasis in dogs from an urban and rural area of Yucatan, Mexico. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*, 8(6), 755–761. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0224>
63. Panti-May, J. A., DE Andrade, R. R. C., Gurubel-González, Y., Palomo-Arjona, E., Sodá-Tamayo, L., Meza-Sulú, J., et al. (2017). A survey of zoonotic pathogens carried by house mouse and black rat populations in Yucatan, Mexico. *Epidemiology and Infection*, 145(11), 2287–2295. <https://doi.org/10.1017/S0950268817001352>
64. Otto SP, Day T. (2007) *A Biologist's Guide to Mathematical Modeling in Ecology and Evolution*. Princeton University Press. 746 p.
65. Diekmann O, Heesterbeek JAP, Roberts MG. (2010). The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *J R Soc Interface*. 7(47):873–85.
66. Rabinovich JE, Wisnivesky-Colli C, Solarz ND, Gürtler RE. (1990) Probability of transmission of Chagas disease by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina. *Bull World Health Organ*. 68(6):737–46.
67. Rabinovich J, Schweigmann N, Yohai V, Wisnivesky-Colli C. (2001). Probability of *Trypanosoma cruzi* transmission by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) to the opossum *Didelphis albiventris* (Marsupialia: Didelphidae). *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 65(2):125–130.
68. Basombrío MA, Gorla D, Catalá S, Segura MA, Mora MC, Gómez L, et al. (1996). Number of vector bites determining the infection of guinea pigs with *Trypanosoma cruzi*. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 91(4):421–424.
69. Campbell-Lendrum, D., Angulo, V., Esteban, L., Tarazona, Z., Parra, G., Restrepo, M., et al. (2007). House-level risk factors for triatomine infestation in Colombia. *International Journal of Epidemiology*, 36(4), 866–872. <https://doi.org/10.1093/ije/dym065>
70. Provecho, Y. M., Gaspe, M. S., del Pilar Fernández, M., Enriquez, G. F., Weinberg, D., & Gürtler, R. E. (2014). The peri-urban interface and house infestation with *Triatoma infestans* in the Argentine Chaco: an underreported process? *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 109(7), 923–934. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140225>
71. Parra-Henao, G., Cardona, Á. S., Quirós-Gómez, O., Angulo, V., & Alexander, N. (2015). House-Level Risk Factors for *Triatoma dimidiata* Infestation in Colombia. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 92(1), 193–200. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0273>
72. De Urioste-Stone, S. M., Pennington, P. M., Pellecer, E., Aguilar, T. M., Samayoa, G., Perdomo, H. D., et al. (2015). Development of a community-based intervention for the control of Chagas disease based on peridomestic animal management: an



- eco-bio-social perspective. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(2), 159–167. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru202>
73. Ramsey, J. M., Alvear, A. L., Ordoñez, R., Muñoz, G., Garcia, A., Lopez, R., & Leyva, R. (2005). Risk factors associated with house infestation by the Chagas disease vector *Triatoma pallidipennis* in Cuernavaca metropolitan area, Mexico. *Medical and Veterinary Entomology*, 19(2), 219–228. <https://doi.org/10.1111/j.0269-283X.2005.00563.x>
  74. Walter, A., Rego, I. P. do, Ferreira, A. J., & Rogier, C. (2005). Risk factors for reinvasion of human dwellings by sylvatic triatomines in northern Bahia State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, 21, 974–978. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2005000300034>
  75. Bustamante, D. M., Monroy, C., Pineda, S., Rodas, A., Castro, X., Ayala, V., et al. (2009). Risk factors for intradomiciliary infestation by the Chagas disease vector *Triatoma dimidiata* in Jutiapa, Guatemala. *Cadernos de Saúde Pública*, 25, S83–S92.
  76. Cecere, M. C., Gürtler, R. E., Chuit, R., & Cohen, J. E. (1998). Factors limiting the domestic density of *Triatoma infestans* in north-west Argentina: a longitudinal study. *Bulletin of the World Health Organization*, 76(4), 373–384.
  77. Lardeux, F., Depickère, S., Aliaga, C., Chavez, T., & Zambrana, L. (2015). Experimental control of *Triatoma infestans* in poor rural villages of Bolivia through community participation. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(2), 150–158. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru205>
  78. Grijalva, M. J., Villacís, A. G., Moncayo, A. L., Ocaña-Mayorga, S., Yumiseva, C. A., & Baus, E. G. (2017). Distribution of triatomine species in domestic and peridomestic environments in central coastal Ecuador. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(10), e0005970. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005970>
  79. Enger, K. S., Ordoñez, R., Wilson, M. L., & Ramsey, J. M. (2004). Evaluation of Risk Factors for Rural Infestation by *Triatoma pallidipennis* (Hemiptera: Triatominae), a Mexican Vector of Chagas Disease. *Journal of Medical Entomology*, 41(4), 760–767. <https://doi.org/10.1603/0022-2585-41.4.760>
  80. Gürtler, R. E., Cecere, M. C., Castanera, M. B., Canale, D., Lauricella, M. A., Chuit, R., et al. (1996). Probability of infection with *Trypanosoma Cruzi* of the vector *Triatoma infestans* fed on infected humans and dogs in northwest Argentina. *Am J Trop Med Hyg*, 55(1), 24–31.
  81. Fabrizio, M. C., Schweigmann, N. J., & Bartoloni, N. J. (2016). Analysis of the transmission of *Trypanosoma cruzi* infection through hosts and vectors. *Parasitology*, 143(9), 1168–1178. <https://doi.org/10.1017/S0031182016000548>
  82. Gürtler, R. E., Cecere, M. C., Lauricella, M. A., Petersen, R., Chuit, R., Segura, E., & Cohen, J. E. (2005). INCIDENCE OF *TRYPANOSOMA CRUZI* INFECTION AMONG CHILDREN FOLLOWING DOMESTIC REINFESTATION AFTER INSECTICIDE SPRAYING IN RURAL NORTHWESTERN ARGENTINA. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73(1), 95–103.
  83. Estrada-Franco, J. G., Bhatia, V., Diaz-Albiter, H., Ochoa-Garcia, L., Barbabosa, A., Vazquez-Chagoyan, J. C., et al. (2006). Human *Trypanosoma cruzi* Infection and Seropositivity in Dogs, Mexico. *Emerging Infectious Diseases*, 12(4), 624–630. <https://doi.org/10.3201/eid1204.050450>
  84. Gürtler, R. E., Cecere, M. C., Vázquez-Prokopec, G. M., Ceballos, L. A., Gurevitz, J. M., Fernández, M. D. P., et al. (2014). Domestic animal hosts strongly influence human-feeding rates of the Chagas disease vector *Triatoma infestans* in Argentina. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(5), e2894. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002894>

85. Jansen, A. M., Xavier, S. C. C., & Roque, A. L. R. (2018). *Trypanosoma cruzi* transmission in the wild and its most important reservoir hosts in Brazil. *Parasites & Vectors*, 11(1), 502. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3067-2>
86. Evans, M. R., Grimm, V., Johst, K., Knuuttila, T., de Langhe, R., Lessells, C. M., et al. (2013). Do simple models lead to generality in ecology? *Trends in Ecology & Evolution*, 28(10), 578–583. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2013.05.022>
87. Brunner, J. L., & Ostfeld, R. S. (2008). Multiple causes of variable tick burdens on small-mammal hosts. *Ecology*, 89(8), 2259–2272.
88. Randolph, S. E., & Dobson, A. D. M. (2012). Pangloss revisited: a critique of the dilution effect and the biodiversity-buffers-disease paradigm. *Parasitology*, 139(7), 847–863. <https://doi.org/10.1017/S0031182012000200>
89. Spagnuolo, A. M., Shillor, M., Kingsland, L., Thatcher, A., Toeniskoetter, M., & Wood, B. (2012). A logistic delay differential equation model for Chagas disease with interrupted spraying schedules. *Journal of Biological Dynamics*, 6(2), 377–394. <https://doi.org/10.1080/17513758.2011.587896>
90. Gürtler, R. E., Ceballos, L. A., Ordóñez-Krasnowski, P., Lanati, L. A., Stariolo, R., & Kitron, U. (2009). Strong Host-Feeding Preferences of the Vector *Triatoma infestans* Modified by Vector Density: Implications for the Epidemiology of Chagas Disease. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 3(5), e447. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000447>
91. Simpson, J. E., Hurtado, P., Medlock, J., Molaei, G., Andreadis, T., Galvani, A. P., & Diuk-Wasser, M. A. (2012). Vector host-feeding preferences drive transmission of multi-host pathogens: West Nile virus as a model system. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 279(1730), 925–933. <https://doi.org/10.1098/rspb.2011.1282>
92. Stevens, L., Dorn, P.L., Hobson, J., de la Rua, N.M., Lucero, D. E., Klotz, J. H., Schmidt J. O., and S. A. Klotz. (2012). Vector Blood Meals and Chagas Disease Transmission Potential, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 18(4). <https://doi.org/10.3201/eid1804.111396>
93. Gürtler, R. E., & Yadon, Z. E. (2015). Eco-bio-social research on community-based approaches for Chagas disease vector control in Latin America. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(2), 91–98. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru203>
94. Kaabi, B., & Ahmed, S. B. (2013). Assessing the effect of zooprophyllaxis on zoonotic cutaneous leishmaniasis transmission: A system dynamics approach. *Biosystems*, 114(3), 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2013.10.003>
95. Alexander, B., de Carvalho, R. L., McCallum, H., & Pereira, M. H. (2002). Role of the domestic chicken (*Gallus gallus*) in the epidemiology of urban visceral leishmaniasis in Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 8(12), 1480–1485. <https://doi.org/10.3201/eid0812.010485>
96. Saul, A. (2003). Zooprophyllaxis or zoopotential: the outcome of introducing animals on vector transmission is highly dependent on the mosquito mortality while searching. *Malaria Journal*, 2, 32. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-2-32>
97. Bøgh, C., Clarke, S. E., Walraven, G. E. L., & Lindsay, S. W. (2002). Zooprophyllaxis, artefact or reality? A paired-cohort study of the effect of passive zooprophyllaxis on malaria in The Gambia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 96(6), 593–596.
98. Ferral, J., Chavez-Nuñez, L., Euan-Garcia, M., Ramirez-Sierra, M. J., Najera-Vazquez, M. R., & Dumonteil, E. (2010). Comparative field trial of alternative vector control strategies for non-domiciliated *Triatoma dimidiata*. *The American Journal of*

99. Basombrio MA, Segura MA, Mora MC, Gomez L. (1993). Field Trial of Vaccination against American Trypanosomiasis (Chagas' Disease) in Dogs. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 49(1):143–51.
100. Basso B, Castro I, Introini V, Gil P, Truyens C, Moretti E. (2007) Vaccination with *Trypanosoma rangeli* reduces the infectiousness of dogs experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*. *Vaccine*. 25(19):3855–8.
101. Quijano-Hernández IA, Castro-Barcena A, Vázquez-Chagoyán JC, Bolio-González ME, Ortega-López J, Dumonteil E. (2013). Preventive and therapeutic DNA vaccination partially protect dogs against an infectious challenge with *Trypanosoma cruzi*. *Vaccine*. 31(18):2246–52.
102. Reithinger R, Ceballos L, Stariolo R, Cliver D, Gürtler RE. EXTINCTION OF EXPERIMENTAL TRIATOMA INFESTANS POPULATIONS FOLLOWING CONTINUOUS EXPOSURE TO DOGS WEARING DELTAMETHRIN-TREATED COLLARS. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(5):766–71.
103. Péneau, J., Nguyen, A., Flores-Ferrer, A., Blanchet, D., & Gourbière, S. (2016). Amazonian Triatomine Biodiversity and the Transmission of Chagas Disease in French Guiana: In Medio Stat Sanitas. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(2), e0004427. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004427>
104. World Health Organisation. (2008). WHO position statement on integrated vector management. Executive Summary of meeting on improving vaccine regulatory capacity, December 2007. *Weekly Epidemiological Record.*, 83(20), 177–184.
105. Olliaro, P., Fouque, F., Kroeger, A., Bowman, L., Velayudhan, R., Santelli, A. C., et al. (2018). Improved tools and strategies for the prevention and control of arboviral diseases: A research-to-policy forum. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005967>
106. Siettos, C. I., & Russo, L. (2013). Mathematical modeling of infectious disease dynamics. *Virulence*, 4(4), 295–306. <https://doi.org/10.4161/viru.24041>
107. Herzog, S. A., Blazot, S., & Hens, N. (2017). Mathematical models used to inform study design or surveillance systems in infectious diseases: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 17(1), 775. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2874-y>
108. Walters, C. E., Meslé, M. M. I., & Hall, I. M. (2018). Modelling the global spread of diseases: A review of current practice and capability. *Epidemics*, 25, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2018.05.007>
109. Anderson, R., & Basanez, M. G. (2015). *Mathematical Models for Neglected Tropical Diseases: Essential Tools for Control and Elimination, Part A, Volume 87 - 1st Edition*.
110. Anderson, R., & Basanez, M. G. (2016). *Mathematical Models for Neglected Tropical Diseases: Essential Tools for Control and Elimination, Part B, Volume 94 - 1st Edition*.
111. Araújo, A., Jansen, A. M., Reinhard, K., & Ferreira, L. F. (2009). Paleoparasitology of Chagas disease: a review. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 104, 9–16. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900004>

## S1 Appendix : Equilibrium solutions of the SI model of *T. cruzi* transmission in its host community.

To ease the calculation of the equilibrium state of the modelled populations, the system of ordinary differential equations describing the transmission of *T. cruzi* in its host community in terms of susceptible ( $S_V, S_i$ ) and infectious ( $I_V, I_i$ ) individuals (Equ. 1 to 4 in the main text), was re-written by replacing the equations for the number of infectious individuals into equations describing the variations in the total number of individuals in each host ( $N_i$ ) and vector ( $N_V$ ) species.

$$\frac{dN_i}{dt} = B_i - d_i N_i \quad \text{Equ A1.1}$$

$$\frac{dN_V}{dt} = M_V + b_V \beta(N, N_V) N_V - d_V N_V \quad \text{Equ A1.2}$$

$$\frac{dS_i}{dt} = B_i - d_i S_i - I_V \beta(N_V, N) \phi_i(N) \left( \frac{S_i}{N_i} \right) p_{iV} \quad \text{for all } i \in I \quad \text{Equ A1.3}$$

$$\frac{dS_V}{dt} = M_V^S + b_V \beta(N_V, N) N_V - d_V S_V - \beta(N_V, N) \sum_{i \in C} \phi_i(N) \frac{I_i}{N_i} p_{iV} S_V \quad \text{Equ A1.4}$$

$$\text{with } M_V = M_V^S + M_V^I$$

The calculation of the equilibrium state of this system of ordinary differential equations was achieved in four steps.

- First, the equilibrium value for the size of each host population ( $N_i^*$ ) can be found by setting Equ A1.1 equals to 0, which led to:

$$N_i^* = \frac{B_i}{d_i} \quad \text{Equ A1.5}$$

- Second, the equilibrium value for the size of the vector population can be found by setting Equ A1.2 equals to 0, which led to the second-degree polynomial:

$$aN_V^{*2} + bN_V^* + c = 0 \quad \text{Equ A1.6}$$

where

$$a = -d_V\gamma, b = \gamma M_V - d_V\alpha_S + b_V\alpha_S\beta_{max}, c = M_V\alpha_S \text{ and } \alpha_S = \sum_{i \in I} \alpha_i N_i^*.$$

- Third, to keep on identifying the equilibrium state of the model of transmission, one further needs to find the equilibrium number of susceptible individuals in each competent host ( $S_i^*$ ) and vector ( $S_V^*$ ) species. This is the more complex step that involve four sub-steps.

i) Setting Equ A1.4 equals to 0, an expression of  $S_V^*$  can be found in terms of  $S_i^*$ :

$$S_V^* = \frac{D}{E + p_V \sum_{i \in C} \alpha_i S_i^*} \quad \text{Equ A1.7}$$

where

$$D = \frac{M_V^S(\alpha_S + \gamma N_V^*) + b_V\alpha_S\beta_{max}N_V^*}{-\beta_{max}} \text{ and } E = \frac{d_V(\alpha_S + \gamma N_V) + \beta_{max}p_V \sum_{i \in C} \alpha_i N_i^*}{-\beta_{max}}$$

ii) Similarly setting Equ A1.3 equals to 0, the equilibrium value of  $S_i^*$  can be written with respect to  $S_V^*$  ;

$$S_i^* = \frac{\mathcal{B}_i}{S_V^* - A_i} \text{ for all } i \in \mathcal{C} \quad \text{Equ A1.8}$$

where

$$A_i = N_V^* + \frac{d_i(\alpha_s + \gamma N_V^*)}{\beta_{max} \alpha_i p_{iV}} \text{ and } \mathcal{B} = \frac{-B_i(\alpha_s + \gamma N_V^*)}{\beta_{max} \alpha_i p_{iV}}.$$

iii) Substituting Equ A1.8 in Equ A1.7 one can obtain an equation for  $S_V^*$

$$S_V^* = \frac{D}{E + p_V \sum_{i \in \mathcal{I}} \alpha_i \frac{\mathcal{B}_i}{S_V^* - A_i}}$$

that is equivalent to

$$S_V^* \left( E + p_V \sum_{i \in \mathcal{C}} \alpha_i \frac{\mathcal{B}_i}{S_V^* - A_i} \right) - D = 0$$

Multiplying by  $\prod_{i \in \mathcal{C}} (S_V^* - A_i)$  in order to eliminate  $S_V^*$  from the denominator, we obtained

$$S_V^* \left( E \prod_{i \in \mathcal{C}} (S_V^* - A_i) + p_V \sum_{i \in \mathcal{C}} \alpha_i \frac{\mathcal{B}_i}{S_V^* - A_i} \prod_{i \in \mathcal{C}} (S_V^* - A_i) \right) - D \prod_{i \in \mathcal{C}} (S_V^* - A_i) = 0$$

and after simplification

$$S_V^* \left( E \prod_{i \in C} (S_V^* - A_i) + p_V \sum_{i \in C} \alpha_i \beta_i \prod_{j \in C, j \neq i} (S_V^* - A_j) \right) - D \prod_{i \in C} (S_V^* - A_i) = 0$$

This ultimately allowed to obtain the polynomial equation to be solved to identify the equilibrium number of susceptible vectors ( $S_V^*$ );

$$(S_V^* E - D) \prod_{i \in C} (S_V^* - A_i) + p_V S_V^* \sum_{i \in C} (\alpha_i \beta_i \prod_{j \in C, j \neq i} (S_V^* - A_j)) = 0 \quad \text{Equ A1.9}$$

and whose degree corresponds to the number of competent species plus one, i.e.  $n_c+1$ .

iv) To numerically solve this equation, e.g. by using the package ‘polynom’ in R (R Core Team 2018), provides the solution  $S_V^*$  that can then be used to further calculate  $S_i^*$  according to Equ A1.8.

Finally, the number of infectious ( $I_V^*, I_i^*$ ) individuals are simply obtained by calculating the difference between the total number of individuals at equilibrium ( $N_V^*, N_i^*$ ) and the number of susceptible individuals ( $S_V^*, S_i^*$ ) in each population.





## S2 Appendix : Estimation of vector feeding rates on host species

$i (\alpha_i)$ .

The proportion of blood meals that triatomines take on host species  $i (\phi_i)$  can be linked to the relative feeding rates on host species  $i (\alpha_i)$  and the hosts abundance in the community ( $N_i$ ) using the standard relationship (Stone and Chitnis 2015):

$$\phi_i(N) = \frac{\alpha_i N_i}{\sum_{i \in I} \alpha_i N_i}, \text{ for all } i \in I \quad \text{Equ A2.1}$$

The set of equations A2.1 can be re-written as follows:

$$\alpha_i N_i (\phi_i - 1) + \sum_{j=1, j \neq i}^n \alpha_j N_j = 0 \text{ for all } i \in I \quad \text{Equ A2.2}$$

where  $\sum_{i \in I} \alpha_i = n$ .

The matrix representation of the corresponding non-homogeneous system of  $n$  linear equations is

$$\begin{pmatrix} N_1(\phi_1 - 1) & N_2\phi_1 & \cdots & N_n\phi_1 \\ N_1\phi_2 & N_2(\phi_2 - 1) & \cdots & N_n\phi_2 \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ N_1\phi_{n-1} & N_2\phi_{n-1} & \cdots & N_n\phi_{n-1} \\ 1 & 1 & \cdots & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \alpha_1 \\ \alpha_2 \\ \vdots \\ \alpha_{n-1} \\ \alpha_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ n \end{pmatrix}$$

and it can be solved to estimate the model parameters  $\alpha_i$  according to the field estimates of  $\phi_i$  (the proportions of blood meals taken on each host species) and  $N_i$  (the abundance of each host species in the community). We used the basic linear algebra package implemented in the R environment (R Core Team 2018) to solve this linear system and find the estimates of  $\alpha_i$  appearing in table 1.

### S3 Appendix : Estimation of the probabilities of transmission of *T. cruzi* ( $p_{iV}$ and $p_V$ ).

The probabilities of transmission can be estimated from the equilibrium level of the system of ordinary differential equations describing the transmission of *T. cruzi*.

Specifically, setting equation A1.3 equals to 0, straightforward calculations allow to find the expression of the estimate of  $p_{iV}$  :

$$p_{Vi} = \frac{B_i - d_i S_i^*}{I_V^* \beta(N_V^*, N^*) \phi_i(N^*) \frac{S_i^*}{N_i^*}} \text{ for all } i \in C. \quad \text{Equ A3.1}$$

Similarly, setting equation A1.4 at equilibrium and simple calculations provide the expression of the estimate of  $p_V$  :

$$p_V = \frac{M_V^S + b_V \beta(N_V^*, N^*) N_V^* - d_V S_V^*}{\beta(N_V^*, N^*) \sum_{i \in C} \left( \phi_i(N^*) \frac{I_i^*}{N_i^*} \right) S_V^*}. \quad \text{Equ A3.2}$$

## S4 Appendix : The $\mathfrak{R}_0$ expression of the SI model of *T. cruzi* transmission in its host community.

We used the ‘Next Generation’ approach (Diekmann et al., 2010) to identify the expression of  $\mathfrak{R}_0$  in the SI model of transmission of *T. cruzi* in its host community that is described by Equ. 1 to 4 in the main text.

To derive the expression of  $\mathfrak{R}_0$ , we focus on the equations that in our system of ordinary differential equations describe the variations in the number of vector and host infected individuals, i.e. Equ 2 and 4 described in the main text;

$$\frac{dI_V}{dt} = M_V^I - d_V I_V + \beta(N_V, \mathbf{N}) \sum_{i \in C} \phi_i(\mathbf{N}) \frac{I_i}{N_i} S_V p_V$$

$$\frac{dI_i}{dt} = -d_i I_i + I_V \beta(N_V, \mathbf{N}) \phi_i(\mathbf{N}) \frac{S_i}{N_i} p_{iV}$$

for all  $i \in C$

At the disease-free equilibrium,  $N_i = S_i$ ,  $N_v = S_v$  and further considering  $M_V^I = 0$ , this subsystem (also known as the linearized infection subsystem) becomes:

$$\frac{dI_V}{dt} = -d_V I_V + \beta(N_V, \mathbf{N}) \sum_{i \in C} \phi_i(\mathbf{N}) \frac{I_i}{N_i} N_V p_V$$

$$\frac{dI_i}{dt} = -d_i I_i + I_V \beta(N_V, \mathbf{N}) \phi_i(\mathbf{N}) p_{iV}$$

for all  $i \in C$

As explained in Diekmann et al. (2010), this system of ordinary differential equations can be represented by a matrix  $T$  made of transmission terms and a matrix  $\Sigma$  containing transition terms;

$$T = \beta(N_V, \mathbf{N}) \begin{pmatrix} 0 & p_V \phi_1(\mathbf{N}) \frac{N_V}{N_1} & \dots & p_V \phi_{n_c}(\mathbf{N}) \frac{N_V}{N_{n_c}} \\ \phi_1(\mathbf{N}) P_{1V} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_{n_c}(\mathbf{N}) P_{n_c V} & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix}$$

and

$$\Sigma = - \begin{pmatrix} d_V & 0 & \dots & 0 \\ 0 & d_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & d_{n_c} \end{pmatrix}.$$

The expression of  $\mathfrak{R}_0$  can then be found by identifying the spectral radius (the dominant eigenvalue) of the matrix  $K_L = -T\Sigma^{-1}$  where  $K_L$  is called the next generation matrix with large domain.

Since  $\Sigma$  is a diagonal non-singular square matrix, its inverse is:

$$\Sigma^{-1} = - \begin{pmatrix} \frac{1}{d_V} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \frac{1}{d_1} & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \frac{1}{d_{n_c}} \end{pmatrix}$$

and basic algebraic manipulations allow to show that the next generation matrix with large domain writes:

$$K_L = -T\Sigma^{-1} = \beta(N_V, \mathbf{N}) \begin{pmatrix} 0 & p_V \phi_1(\mathbf{N}) \frac{N_V}{N_1} & \cdots & p_V \phi_{n_c}(\mathbf{N}) \frac{N_V}{N_{n_c}} \\ \frac{1}{d_V} \phi_1(\mathbf{N}) p_{1V} & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{1}{d_V} \phi_{n_c}(\mathbf{N}) p_{n_c V} & 0 & \cdots & 0 \end{pmatrix}.$$

In order to compute the eigenvalues of  $K_L$ , we need to find the solutions of  $|K_L - \lambda I| = 0$ .

It can be shown that every  $n$  dimensional square matrix of the form:

$$A = \begin{pmatrix} -\lambda a_1 & a_n \\ b_1 - \lambda & 0 \\ b_2 & 0 \cdots 0 \\ \vdots & \vdots \\ b_n & 0 \quad -\lambda \end{pmatrix}$$

has as determinant  $|A| = (-1)^n \lambda^n + (-1)^{n+1} \lambda^{n-2} \sum_{i=1}^n a_i b_i$ .

Since  $K_L - \lambda$  corresponds to such a square matrix of dimension  $(n_c + 1)$  and because  $|kA - \lambda I| = k^n \left| A - \frac{\lambda}{k} I \right|$  for any non-null real value of  $k$ , one can show that

$$|K_L - \lambda I| = \beta^{n_c+1}(N_V, \mathbf{N}) \left[ (-1)^{n_c+1} \left( \frac{\lambda}{\beta(N_V, \mathbf{N})} \right)^{n_c+1} + (-1)^{n_c} \left( \frac{\lambda}{\beta(N_V, \mathbf{N})} \right)^{n-1} \frac{N_V}{d_V} p_V \sum_{i \in \mathcal{C}} \left( \phi_i^2(\mathbf{N}) \frac{p_{iV}}{a_i N_i} \right) \right].$$

As we look at the solutions of  $|K_L - \lambda I| = 0$ , it comes:

$$(-1)^{n_C+1} \left( \frac{\lambda}{\beta(N_V, \mathbf{N})} \right)^{n_C+1} + (-1)^{n_C} \left( \frac{\lambda}{\beta(N_V, \mathbf{N})} \right)^{n_C-1} \frac{N_V}{d_V} p_V \sum_{i \in \mathcal{C}} \left( \phi_i^2(\mathbf{N}) \frac{p_{iV}}{d_i N_i} \right) = 0.$$

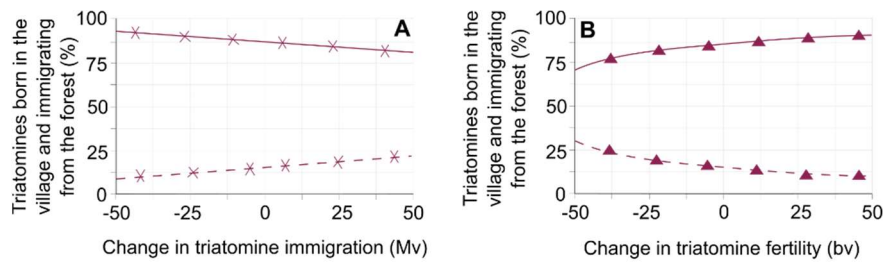
Reducing and factoring the above equality, one find it equivalent to:

$$-\left( \frac{\lambda}{\beta(N_V, \mathbf{N})} \right)^{n_C-1} \left( \left( \frac{\lambda}{\beta(N_V, \mathbf{N})} \right)^2 - \frac{N_V}{d_V} p_V \sum_{i \in \mathcal{C}} \left( \phi_i^2(\mathbf{N}) \frac{p_{iV}}{d_i N_i} \right) \right) = 0,$$

whose following non-trivial solution corresponds to the expression of  $\mathfrak{R}_0$  :

$$\mathfrak{R}_0 = \sqrt{\sum_{i \in \mathcal{C}} \beta^2(N_V, \mathbf{N}) \phi_i^2(\mathbf{N}) \frac{p_{iV} p_V N_V}{d_i d_V N_i}}.$$

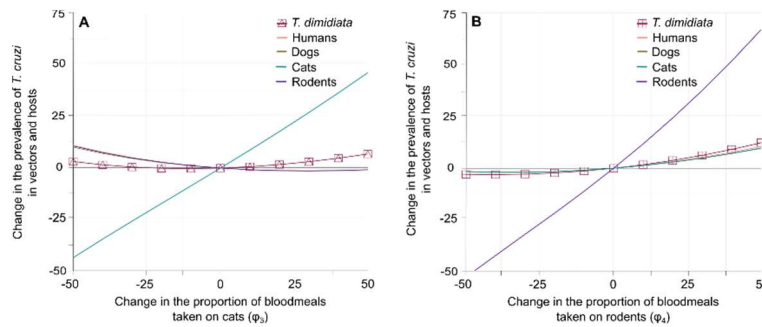
**S5 Appendix. Impact of *T. dimidiata* demography on the proportion of indigenous vectors in a village of the Yucatan peninsula.**



**S5 Appendix. Impact of *T. dimidiata* demography on the proportion of indigenous vectors in a village of the Yucatan peninsula.** Variation in percent of triatomines born in the village (continuous line) and immigrating from the forest (dotted line) with respect to changes in (A) immigration ( $M_V$ ) and (B) triatomine birth ( $b_V$ ).

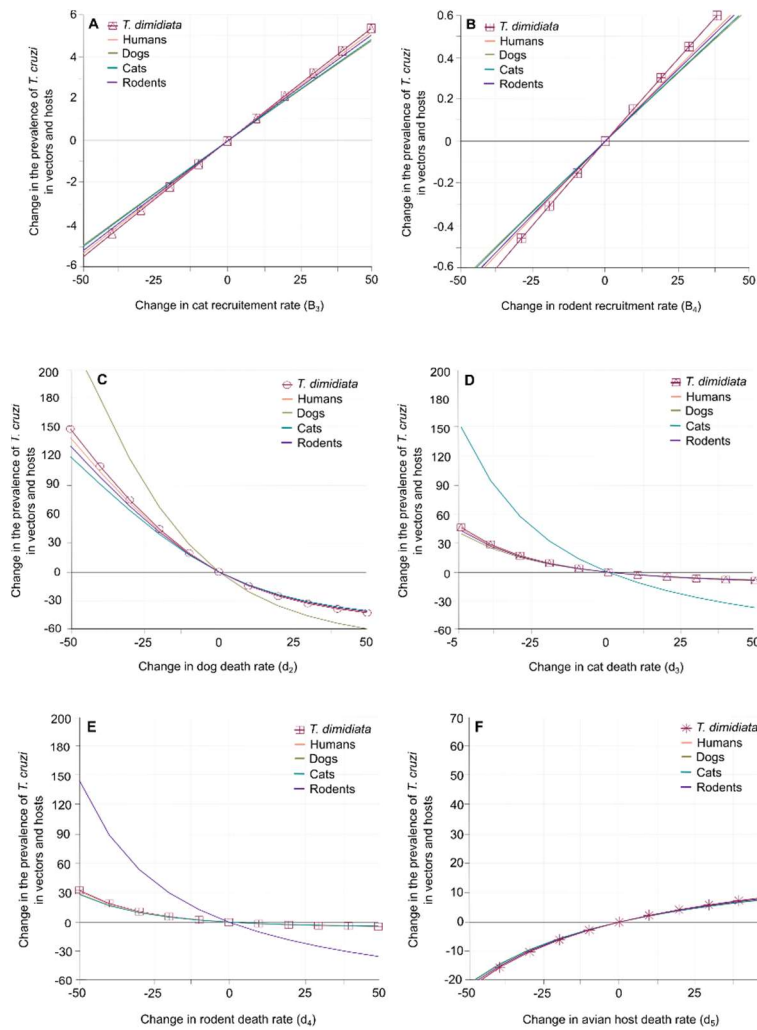


## S6 Appendix. Impact of *T. dimidiata* blood feeding preferences on the transmission of *T. cruzi*.



**S6 Appendix. Impact of *T. dimidiata* blood feeding preferences on the transmission of *T. cruzi*.** Variation in the prevalence of *T. cruzi* infection in vectors and host are given with respect to changes in the proportion of blood meals made on (A) cats and (B) rodents. Changes in *T. dimidiata* prevalence are given by a triangles into squares (A) and crosses into squares (B).

## S7 Appendix. Impact of host community structure on the transmission of *T. cruzi*



### S7 Appendix. Impact of host community structure on the transmission of *T. cruzi*.

Variation in the prevalence of *T. cruzi* infection in vectors and host (A-B) are given with respect to changes in the rate of recruitment (and abundance) in cats (A) and rodents (B). With respect to changes in death rates (C-F) in dogs (C), cats (D), rodents (E) and avian host (F). Triangles into squares (A, D), crosses into squares (B, E), circles (C) and stars (F) stand for the effects of recruitment and death rate on triatomine abundance. Continuous lines describe variations in the different host prevalence of infection with the same host species color as in Figure 2.

## Chapitre 3 - Dynamique des retro-transposons au sein d'espèces asexuées ; accumulation, élimination ou stabilisation ?

Les changements climatiques sont une des causes déterminantes de la réduction de la biodiversité (Bellard *et al.*, 2012 ). L'intensité et la fréquence de ces changements peuvent produire des effets néfastes sur les espèces et ainsi entraîner des modifications à différentes échelles d'organisation du vivant. Le potentiel adaptatif (plutôt large que 'réponse adaptative') des espèces et des populations à ces changements environnementaux est déterminée par leur diversité génétique et la plasticité phénotypique qui l'accompagne. Longtemps considérés comme des parasites des génomes (section 1.2.5.) et classé comme 'ADN poubelle' (Palazzo & Gregory, 2014), les éléments transposables (ET) sont désormais connus pour constituer des promoteurs de l'adaptation des bactéries (Blot, 1994), des organismes modèles tels qu'*Arabidopsis thaliana* (Li *et al.*, 2018) ou la drosophile (Biémont & Vieira, 2005 ; González *et al.*, 2008 ; Barrón *et al.*, 2014) et des mammifères (Platt *et al.*, 2018). Les ET peuvent ainsi conduire à des innovations majeurs (Biémont & Vieira, 2005, 2006) comme à l'adaptation rapide d'espèces 'invasives' qui est souvent contrainte par une faible diversité génétique (Schrader *et al.*, 2014; Stapley *et al.*, 2015). La compréhension des mécanismes déterminant la dynamique des ET et le contenu des génomes en ET sont donc importants pour mieux comprendre le potentiel évolutif des espèces et, en autres problématiques éco-évolutives, les invasions biologiques, lesquelles constituent une cause majeure d'érosion de la biodiversité (Early *et al.*, 2016).

Les ET sont toujours présentés comme des éléments égoïstes en raison de leur capacité à se transposer d'un endroit à un autre d'un génome en utilisant la machinerie cellulaire de l'hôte pour leur duplication. On distingue deux grandes classes d'éléments suivant que ceux-ci se transposent par un mécanisme 'copier-coller' (éléments de classe I) ou par un mécanisme 'couper-coller' (éléments de classe II). Le nombre de copies des éléments de classe I, appelé également 'rétro-

transposons', tend donc à augmenter plus fortement que celui des éléments de classe II, généralement appelés 'transposons'. Dans les deux cas, la contrepartie à la transposition est la délétion, laquelle peut se faire graduellement, par micro-délétions de nucléotides constituant la séquence de l'ET (van de Lagemaat *et al.*, 2005), ou conduire à la disparition de copies entières par recombinaison ectopique (Langley *et al.* 1988). En outre, les organismes ont mis en place des mécanismes dit de 'silencing' qui limite la transposition d'ET en les mettant dans une forme de 'dormance' qui permet donc de contenir l'expansion des éléments dans les génomes. Le contenu en ET d'un génome est donc la résultante de ces processus de gains, de limitation des gains et de pertes de copies.

Ces équilibres restent assez peu connus sur le plan théorique, et il est donc difficile de proposer des hypothèses pour expliquer les variations de contenu en ET qui sont observées entre espèces. La proportion d'ETs dans les génomes est en effet extrêmement variable allant de, par exemples, 0,3 % chez les bactéries *Escherichia coli* jusqu'à 60 % chez le maïs (*Zea mays*) et 77 % pour la grenouille (*Rana esculenta*) (Biémont & Vieira, 2006). Chez les plantes, (Vinogradov, 2003) a trouvé que l'augmentation de la taille du génome produite par l'ADN non codant, augmente leur probabilité d'extinction. La même relation a été aussi mise en évidence chez les reptiles et les oiseaux (Vinogradov, 2004). La capacité des organismes à mettre en dormance les ET est perturbée quand les organismes se trouvent en conditions de stress, lequel peut avoir un origine biotique ou abiotique (Negi, Rai & Suprasanna, 2016), dans ce cas, on parle d'un relâchement du silencing ou d'une activation des ET. Le stress peut être produit ou accentué par les changements environnementaux. Une synthèse des impacts d'ET dans l'adaptation est disponible dans Casacuberta & González (2013).

C'est dans ce contexte que nous avons cherché à développer des modèles permettant de faire des prédictions simples sur la dynamique des ET. Nous avons pour cela opté pour une approche d'«Ecologie du Génome» (Brookfield, 2005 ; Mauricio, 2004 ; Venner *et al.*, 2009). Comme présenté dans la partie introductive,

il n'existe que très peu de tentatives d'adapter des modèles issus de l'écologie à la dynamique des ET dans les génomes. Pour les raisons évoquées lors de cette présentation de la bibliographie, nous avons choisi d'adopter le formalisme mis en place pour analyser les interactions entre hôtes et macro-parasites. Les modèles ainsi développés ne décrivent pas les génomes explicitement mais les affectent à un compartiment en fonction du nombre d'ET qu'ils portent. Ces modèles ne permettent donc pas de décrire les effets de la reproduction sexuée sur ces dynamiques et font par suite des prédictions qui ne concernent sensu-stricto que les organismes asexués. Ils se veulent donc être une première brique dans le développement des modèles plus complexes qui devront faire appel à des approches numériques pour introduire la reproduction.

Les rares prédictions théoriques existant pour les organismes asexués (Dolgin and Charlesworth, 2006 ; Rankin *et al.*, 2010) suggèrent que dans ces populations d'hôtes, les éléments transposables à effet 'fort' doivent être éliminés alors que ceux à effet 'faible' doivent s'accumuler de façon importante et conduire à l'extinction des lignées qui les portent. Ceci conduit à conclure que, d'une manière ou d'une autre, les ET ne devraient pas pouvoir persister au sein d'espèces asexuées.

Ceci contraste de façon importante avec la persistance d'ET au sein de génomes d'espèces se reproduisant de façon asexuée depuis plusieurs millions d'années comme les rotifères bdelloïde (Rodriguez *et al.*, 2017) ou certains acariens (Bast *et al.*, 2016), au sein des génomes de guêpes asexuées (Kraaijeveld & Bast, 2012), et au sein d'amibes unicellulaires (Pritham, 2009) ou d'algues (Blanc-Mathieu *et al.*, 2017) qui montrent peu ou pas de reproduction sexuée.

# **Density-dependent selection and copy number variations stabilize the dynamics of transposable elements in asexual populations**

Flores-Ferrer Alhelí<sup>1</sup>, Nguyen Anne<sup>1</sup>, Glémin Sylvain<sup>2</sup>, Jean-Marc Deragon<sup>1</sup>, Olivier Panaud<sup>1</sup>, and Sébastien Gourbière<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>UMR5096 'Laboratoire Génome et Développement des Plantes', Université de Perpignan Via Domitia, Perpignan, France

<sup>2</sup>UMR 6553 'Ecosystèmes, Biodiversité, Evolution', Université de Rennes 1, Rennes, France

<sup>3</sup> Centre for the Study of Evolution, School of Life Sciences, University of Sussex, Brighton BN1 9QG, United Kingdom

\* [gourbiere@univ-perp.fr](mailto:gourbiere@univ-perp.fr)

## Abstract

Transposable elements (TE) are essential components of eukaryotic genomes. While most copies are deleterious, evidences are mounting that TE can rule host biological innovations and adaptation. How 'selfish' and 'parasitic' DNA persists until it helps species evolution is then emerging as a major evolutionary puzzle. The balance is anticipated to be most difficult in asexuals as the lack of sex is thought to weaken selection against TE and to potentially drive lineages toward extinction. We designed 'Eco-genomic' models to investigate how host demography and molecular mechanisms shape TE dynamics in finite asexual populations. Analytical results allow classifying TE dynamics scenarios and reveal that TE proliferation can be contained by purifying selection in asexuals when TE copies are over-dispersed among lineages. The results further depict when TE silencing can ease this stable coexistence. These new theoretical approach and findings better account for TE persistence in known asexual taxa and may have important implications for our understanding of the preservation of sexual reproduction.

## Introduction

How organisms are able to adapt to new environmental conditions is central to evolutionary biology and to unravel the determinants of such adaptation has increasing socio-economic implications in the context of global changes<sup>1-3</sup>. A vast amount of the scientific knowledge that is currently used to address those challenges is rooted in standard genetic and ecological studies. Genetic approaches provide insights into adaptive changes in phenotypic traits by accounting for a description of the underlying sets of genes and their interactions<sup>4,5</sup>. Ecological approaches are essential in identifying the specific forms of frequency- and density-dependent selection that emerge from detailed description of ecological interactions, which allows inferring on the evolution of key ecological traits<sup>6,7</sup>. In both cases, the underlying Neo-Darwinian view implies the evolution of genes determining key life-history traits and/or reproductive isolation<sup>8,9</sup>.

The revolution in sequencing technologies has revealed that such genes only represent a minor fraction of eukaryotic genomes as non-genes typically account for about two-third of our own genome<sup>10</sup> and up to 85% of the maize genome<sup>11</sup>. Those non-coding sequences were soon referred to as the genomic 'dark matter' by analogy with the hypothetical substance that is predicted to account for around five-sixths of the matter of the universe<sup>12</sup>. Comparison does not hold far behind such figures as this part of the genome is anything but made of slow moving massive particles that weakly interact with normal matter. Instead, genomic and post-genomic studies have started to shade lights on the functional and evolutionary importance of those non-genic sequences that can potentially dwarf the information of the genes. Not only non-genic sequences can contribute in regulating when and where gene expression is turned on or off<sup>13</sup>, but they can also be highly mutagenic actors altering genome structure<sup>14</sup> and/or standing genetic variations<sup>15,16</sup>, thereby contributing to species evolvability<sup>17-19</sup>.



These drastic changes in our perception of genomes structure and dynamics are currently driven by terabytes of data generated by ever-higher throughput genomic, transcriptional and post-transcriptional studies<sup>20</sup>. With such an unprecedented accumulation of information, new opportunities are emerging to foster our understanding of the mechanisms underlying adaptive micro-evolution<sup>21,22</sup> and major biological innovations<sup>23</sup>. As demonstrated in various areas of ecology and evolution, theoretical approaches can be essential in digging up knowledge from complex datasets<sup>24</sup>. This has led to repeated calls for the development of an 'Ecology of the Genome', an approach that aims at adopting and adapting existing ecological concepts and models to better understand the interactions between the genic and non-genic entities that shape genomes<sup>25-28</sup>.

In this contribution, our objective is to contribute to the emergence of this approach by providing theoretical predictions on the dynamics of retro-transposons, i.e. class I transposable elements thereafter referred to as 'TE', within a host population. Those TE are widely spread in most eukaryotic species, typically representing 10-50% of their DNA<sup>29,30</sup> and constituting a substantial amount of the genomic 'dark-matter'. They indeed have a high potential to spread *via* 'copy and paste' mechanisms, which raises one of the most fundamental questions at the heart of genome ecology; what are the mechanisms that can regulate TE proliferation and the related increase in genome size by restraining their copy number to some equilibrium level?

Most theoretical answers to this question come from genetic models that have focused on two hypothetical regulatory mechanisms. Those models have shown that i) selection against deleterious effects of TE can allow for a stable equilibrium with a finite number of copies if such effects show negative synergistic epistasis<sup>31,32</sup>, and that ii) regulation of transposition can stabilize the number of TE copies through cis- or trans- and competitive<sup>33</sup> interactions between copies. Interestingly, comparisons with the theory of host-parasite interactions suggest that several features lacking in genetic models could have an impact on the predicted

TE dynamics. First, host population size is typically considered as a constant in such models. This assumption does not allow investigating the potential density-dependent feedbacks between the spread of TE and the host population dynamics, while such feedbacks play a key role in the regulation of parasite populations<sup>34</sup>. Second, current genetic models lack a flexible description of the distribution of the number of TE copies per host individual that is considered to be Poisson<sup>35</sup>. However, there are experimental<sup>36–38</sup> and theoretical<sup>39</sup> evidences that over-dispersed TE distribution emerge from self-fertilization or from heterogeneities between lineages (see discussion). The impact of such variations in the number of TE copies should be addressed more carefully, especially as over-dispersed distributions of parasites among hosts are known to affect the stability of host-parasite interactions<sup>40–42</sup>. Third, genetic models do not account for the epigenetic silencing of TE despite its ubiquitous effect on transposition<sup>43,44</sup>. As silencing can be seen as a form of ‘dormancy’, it is likely to have an impact on the TE-host dynamics, just as within-host developmental delays of parasites have on host-parasite interactions<sup>45,46</sup>.

To provide theoretical insights into the effects of these three potential determinants of TE dynamics, we developed original models based on analogies between those dynamics and the transmission of the so-called ‘macro-parasites’ that typically include helminths and parasitic arthropods. Such an ecological modelling of TE dynamics provides clear analytical predictions about their spread within a population of genomes.

## **Material and Methods**

Conceptual analogies between processes underlying the spread of TE and ecological dynamics have been repeatedly pointed out as a basis for the development of an ecology-related view on genome structure and evolution<sup>25,26,47</sup>. Here, we take the view that these processes show close similarity with those

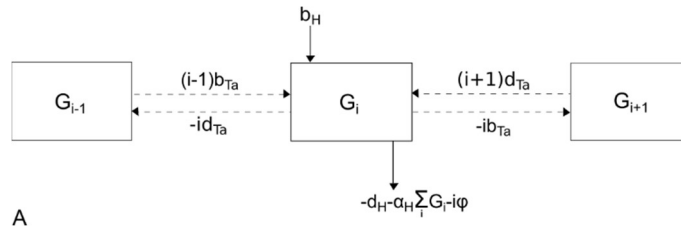
driving the dynamics of macro-parasites. A key interest of drawing analogies with macro-parasites is that disease ecologists see their absolute number inside host individuals as an important feature of infection. This has led to the modelling of within-host processes, namely parasite reproduction, death and virulence, which can be adapted to describe transposition, deletion and the deleterious effects of TE on their hosts. We thus rooted our theoretical approach of TE dynamics into the well-established framework developed for such macro-parasites<sup>34,40,48,49</sup>.

## **The macro-parasite modelling of TE dynamics**

The main body of the theory of host-macro-parasites interactions was built by improvements of the seminal model proposed by Anderson and May<sup>48</sup> that considers the number of hosts carrying  $i$  parasites ( $i=0,\dots,\infty$ ) at time  $t$ . This modelling can be adapted to describe the transposition-deletion-silencing-activation dynamic of a TE family within a population of host genomes by defining the numbers of individual genomes carrying  $i$  active and  $j$  silenced transposable elements ( $i,j=0,\dots,\infty$ ) at time  $t$  as state variables. To investigate the effects of the three key potential determinants of TE dynamics emphasized in the introduction, we paid specific attention to the modelling of the i) host demography, ii) deleterious impact of TE on their hosts, iii) distribution of the number of TE copies between individual genomes, and iv) inhibition of their transposition by epigenetic mechanisms. We first set up models with no silencing, whereby all TE copies remain active, before to relax this assumption. The state variables and processes accounted for are summarized in Figure 1 and described below.

### **Models with no silencing**

In the absence of silencing and activation, variations in the state variables remain confined to  $i$  since the number of silenced copies  $j$  is equal to 0 (Figure 1A).



**Figure 1. Eco-Genomic Models of Host and Retro-Transposable Elements (TE) Dynamics.** (A) Model with no silencing.  $G_i$  stands for the number of host individuals carrying  $i$  active TE elements.

*Host demography.* The intrinsic per capita host birth ( $b_H$ ) and death ( $d_H$ ) rates apply to any host individual whatever the number of TE copies it carries. Considering these processes on their own allows looking at TE dynamics in a host population undergoing exponential growth, which typically apply during the colonization of a new ecological niche. With time, such an unbounded growth necessarily becomes down-regulated, which we modelled by adding a diminishing return term  $\alpha_H$  affecting host individuals independently of the number of TE they carry. This density-dependent process allows looking at TE dynamics in the standard ecological context of a logistically regulated host population. From the TE perspective, any death of a host individual leads to the loss of TE copies carried in its genome, while host births give rise to individuals with the same amount of copies as their parents.

*TE transposition-deletion dynamics.* The transposition and deletion of active TE can also be viewed as birth and death processes that can be modelled by defining transposition ( $b_{Ta}$ ) and deletion ( $d_{Ta}$ ) rates applying to each active TE copy. These processes contribute in a different way to the model. They do not make the total number of host genomes to vary as the host birth and death rates do, but only change the categories that individual genomes belong to. Typically, a transposition event decreases the number of genomes carrying  $i$  TE copies and simultaneously increases the number of genomes that bear  $i+1$  copies, while a deletion lower the

number of hosts carrying  $i$  TE copies and increases the number of hosts that bear  $i-1$  copies (Figure 1A).

*Deleterious effects of TE.* The deleterious effects of TE were modelled by defining a per copy reduction of the host demography ( $\varphi$ ) and by considering the effects of copies to be additive. The TE-induced reduction of the per capita host demography was then defined as linearly proportional to the number  $i$  of active TE copies, mimicking the description of virulence in a macro-parasite context (Figure 1A).

*The basic Anderson and May's model for active TE and host genomes.* All the dynamical flows that result from these processes summarized in Figure 1A can be lumped into the following ordinary differential equation that describes the variations in the number  $G_i(t)$  of host genomes harbouring  $i$  TE copies at time  $t$ :

$$\begin{aligned} \frac{dG_i(t)}{dt} = & \left( r_H - \alpha_H \sum_i G_i(t) \right) G_i(t) - i \varphi G_i(t) + (i-1)b_{Ta}G_{i-1}(t) \\ & - i(b_{Ta} + d_{Ta})G_i(t) + (i+1)d_{Ta}G_{i+1}(t) \end{aligned} \quad (1)$$

where  $r_H = b_H - d_H$

Assuming that the number  $i$  of copies varies between 0 and infinity, the above generic equation expands into a system of an infinity of similar differential equations.

From this system one can obtain the two equations for the rate of change in the number of host genomes and active TE copies at time  $t$ , that we denoted  $G(t)$  and  $T_a(t)$ . Since  $G(t) = \sum_i G_i(t)$  and  $T_a(t) = \sum_i iG_i(t)$ , these two equations stand as (Appendix 1):

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t) \quad (2a)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta})T_a(t) - \varphi G(t) E(i^2) \quad (2b)$$

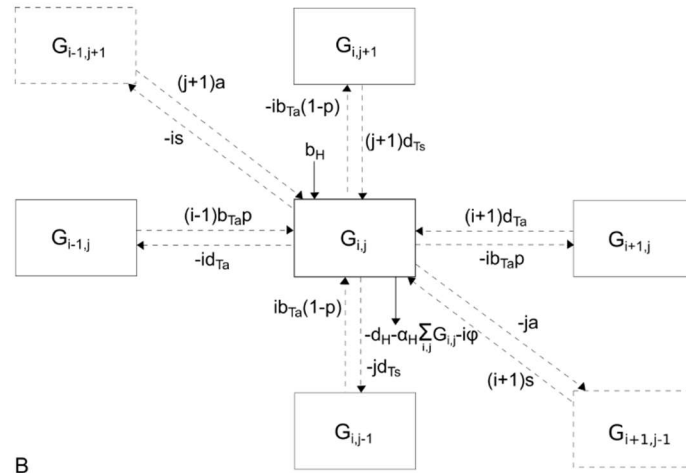
where  $r_{Ta} = b_{Ta} - d_{Ta}$ .

The presence of the expectation of the squared number of TE (i.e.  $E(i^2)$ ) in the second equation provides formal evidence that the dynamics of TE depends on their distribution between host individual genomes since  $E(i^2)$  is related to the variance of this distribution. To determine how TE dynamics is impacted by this distribution, we considered two alternatives. First, a homogeneous distribution, whereby all individual genomes carry the exact same number of active TE and  $E(i^2) = \left(\frac{T_a}{G}\right)^2$ . Second, a heterogeneous distribution described by a negative binomial law that can describe both random and over-dispersed distributions by varying a single aggregation parameter. Under such assumption,  $E(i^2) = \frac{T_a}{G} + \frac{k+1}{k} \left(\frac{T_a}{G}\right)^2$  and, when  $k$  converges to infinity, a Poisson law is recovered with a variance equals to the mean. The lower  $k$  the more over-dispersed the distribution of TE copies is, with some individual genomes carrying more copies than expected under a random distribution. Substituting the above expressions of  $E(i^2)$  into equation (2b) provides the closed forms of the model under the assumptions of a homogeneous or a heterogeneous distribution (Appendix 1).

## Models with silencing

The basic model was subsequently modified to account for the silencing of TE. The population of TE was split into two sub-populations and the number of silenced copies at time  $t$  was denoted  $T_s(t)$ . Any individual genome was then

defined with respect to  $i$  and  $j$ , and silencing and activation could move them into the corresponding categories (Figure 1B).



**Figure 1. Eco-Genomic Models of Host and Retro-Transposable Elements (TE) Dynamics.** (B) Model with silencing.  $G_{i,j}$  stands for the number of hosts carrying  $i$  active and  $j$  silenced TE. The rates at which host individuals are gained or lost from category  $G_i$  or  $G_{i,j}$  are defined according to the processes and parameters described in the main text.

*Silencing and activation of TE.* The silencing of TE can be view as a form of dormancy that takes individual copies into a stage where they do not transpose any more, but can still be deleted or activated. We accounted for a constant rate of silencing of active copies ( $s$ ), and for the silencing of TE copies that transpose into a silenced area of the genome. The latter was modelled by considering that any new TE copy can transpose into euchromatine or heterochromatine with probability  $p$  and  $1-p$ , respectively. We then defined a per copy rate of activation ( $a$ ) of silenced copies, and assumed that silenced copies can be deleted at a constant rate denoted ( $d_{Ts}$ ).

*The structured Anderson and May's model for active-silenced TE and host genomes.* The generic equation was modified to include the silencing and activation of TE, so that we obtained an ordinary differential equation that describes

the variations in the number  $G_{i,j}(t)$  of genomes carrying  $i$  active and  $j$  silenced TE at time  $t$ :

$$\begin{aligned}
\frac{dG_{i,j}(t)}{dt} = & \left( r_H - \alpha_H \sum_{i,j} G_{i,j}(t) \right) G_{i,j}(t) - i \varphi G_{i,j}(t) + (i-1) b_{Ta} p G_{i-1,j}(t) \\
& - (i(b_{Ta} + d_{Ta}) - j d_{Ts}) G_{i,j}(t) + (i+1) d_{Ta} G_{i+1,j}(t) \\
& + i b_{Ta} (1-p) G_{i,j-1}(t) + (j+1) d_{Ts} G_{i,j+1}(t) \\
& + (i+1) s G_{i+1,j-1}(t) + (j+1) a G_{i-1,j+1}(t) - (i s + j a) G_{i,j}(t)
\end{aligned}
\tag{3}$$

From this new infinite system of equations (defined with  $i$  and  $j$  varying from 0 to infinity), we derived a set of three equations giving the rate of change in the number of host genomes, and the number of active and silenced copies of TE at time  $t$  (Appendix 1):

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t) \tag{4a}$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta}) T_a(t) - \varphi G(t) E(i^2) - s T_a(t) + a T_s(t) \tag{4b}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dT_s(t)}{dt} = & (r_H - \alpha_H G(t) - d_{Ts}) T_s(t) + b_{Ta} (1-p) T_a(t) - \varphi G(t) E(ij) \\
& + s T_a(t) - a T_s(t)
\end{aligned}
\tag{4c}$$

with  $r_{Ta} = b_{Ta} p - d_{Ta}$ , which is equivalent to its definition associated with equation (2b) where, in the absence of silencing  $p=1$ .

We then took advantage of the silencing and activation typically occurring much faster than the processes of hosts' births and deaths and TE transposition and deletion. We assumed the dynamic of silencing and activation to be at



equilibrium whenever the other processes occur, so that the last two terms of the equations for  $T_a(t)$  and  $T_s(t)$  cancel out. The proportion of active copies of TE ( $p_a$ ) at such equilibrium is given by  $p_a = \left(1 + \frac{s}{a}\right)^{-1}$ , which allows re-writing the above set of equations (Appendix 1):

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t) \quad (5a)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta})T_a(t) - \varphi G(t) E(i^2) \quad (5b)$$

$$\frac{dT_s(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) - d_{Ts})T_s(t) + b_{Ta}(1 - p)T_a(t) - \frac{s}{a}\varphi G(t)E(i^2) \quad (5c)$$

The equation describing the variations of the total number of TE at time  $t$ , referred to as  $T(t)$ , can then be derived by simple summation of equations (5b) and (5c):

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t) - \frac{\varphi}{p_a} G(t) E(i^2) \quad (5d)$$

where  $r_T = p_a r_{Ta} - (1 - p_a) d_{Ts}$ .

To close the system made of equations (5a-d), we considered the same distribution laws as for the model with no silencing. The closed forms of the model under the assumptions of a homogeneous and heterogeneous distributions are given in Appendix 1.

## **A Bernoulli equation for the mean number of TE copies per genome**

The models presented above describe the dynamics of the number of individual genomes and of the number of TE present in the corresponding host

population. Those equations can be combined to predict the dynamics of the mean number of TE copies per genome,  $\bar{T}(t)$ , as shown in Appendix 2. The equation for the dynamic of  $\bar{T}(t)$  then takes on a simple form:

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t) + \varphi p_a \bar{T}^2(t) - \frac{\varphi}{p_a} E(i^2) \quad (6)$$

where,  $p_a = \left(1 + \frac{s}{a}\right)^{-1}$  and  $r_T = p_a r_{Ta} - (1 - p_a) d_{Ts}$ , take on maximal values, i.e.  $p_a = 1$  and  $r_T = r_{Ta}$ , in the absence of silencing.

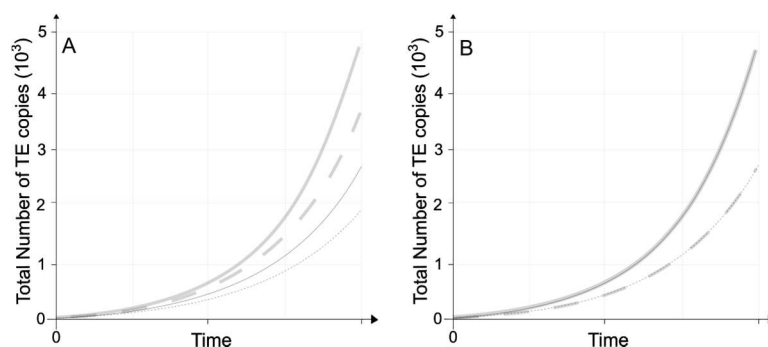
The expectation  $E(i^2)$  can then be replaced by their expression under the assumption of a homogeneous or a heterogeneous distribution of TE copies between individual genomes (Appendix 2). Interestingly, whatever be this distribution, equation (6) turns out to be a Bernouilli equation. This equation has a high level of generality as it can be used to predict the dynamics of  $\bar{T}(t)$  while considering null or deleterious effect on their host under any assumptions about the host demography, distribution of TE between individual genomes and the rate at which the silencing and activation occur.

## Results

We first analysed our models to make predictions in the absence of deleterious effects of TE on their hosts, before to include such interactions and look at departures from neutrality to infer on their ability to regulate the spread of TE. The interested reader can find the details of the dynamical analyses for all neutral and non-neutral models in Appendix 3 and Table S1. Their main outcomes are summarized in Figures 2-4.

What are neutral TE dynamics under transposition-deletion and silencing-activation balances?

In the absence of TE effects ( $\varphi=0$ ), equations (2b), (5d) and (6) all become linear and therefore lead to exponential dynamics (Figure 2A-B). These equations can then be used to identify how the rate of such exponentials depends on the host demography, the distribution of TE copies between hosts and the rates of silencing and activation.



**Figure 2. Dynamics of neutral TE - Host interactions.** Neutral models always predict exponential variations of the total or *average number of TE copies*. (A) The rate of increase of the total number of TE is higher in host population growing exponentially (bold grey) than in regulated population (thin black) and lower when silencing is accounted for (dotted lines) than when it is not (continuous lines).

(B) The rate of increase of the average number of TE only varies with the presence or absence of silencing.

*Host demography and TE distribution.* In a demographic context corresponding to the expansion of a host population ( $\alpha_H=0$ ), the rate of increase of the *total number of TE copies* in the entire population (T) equals  $r_{Ta}+r_H$ , whatever be the distribution of copies between individuals (Figure 2A, models 1.1.1 in Table S1). The host demography ( $r_H=b_H-d_H$ ) and the within-host TE dynamics ( $r_{Ta}=b_{Ta}-d_{Ta}$ ) then make equal and additive contributions to the spread of TE. After such demographic expansion, one typically expect the host population dynamics to be down-regulated by competitive interactions ( $\alpha_H\neq 0$ ). The rate of increase of T is then predicted to slow down and converge to  $r_{Ta}$  as it is no longer fuelled by the increase of the host population size (Figure 2A, models 1.1.2 in Table S1). This, again, is independent of the assumption made on the distribution of TE copies among individual genomes. It is important to point out that the above effect of host demography on the dynamic of T during a host expansion vanishes when looking at the *average number of TE copies* per individual genome ( $\bar{T}$ ), so that the rate of increase of  $\bar{T}$  equals  $r_{Ta}$  for both exponential and regulated host population dynamics (Figure 2B, models 1.1.1 and 1.1.2 in Table S1). In the absence of TE effects ( $\varphi=0$ ), there is indeed no indirect ‘host-mediated’ interaction between TE copies. The number of copies then varies at the same rate in every host individual, whatever the number of copies it bears and, accordingly,  $\bar{T}$  follows the exact same density-independent transposition-deletion process as the number of TE copies in every single host. Obviously, this also explains why the rate of increase of  $\bar{T}$  does not depend on the distribution of TE copies between host individuals (models 1.1.1 and 1.1.2 in Table S1).

*Silencing.* The process of silencing has no impact on the nature of the growth of the number of TE copies that remains exponential, but it does affect the rate of such an increase. Although the formal expressions of the rate of increase of T and  $\bar{T}$  are similar to those obtained in the absence of silencing (models 1.2 in

Table S1), the expressions now depend on the arithmetic mean ( $r_T$ ) of the rates of transposition-deletion of active copies and the rate of deletion of silenced copies,  $r_T = p_a \cdot r_{Ta} - (1-p_a) \cdot d_{Ts}$ , where  $p_a$  stands for the proportion of active copies. As expected, silencing then slows down the spread of TE as a result of a reduced transposition activity (Figures 2A-B). Potentially, silencing could then control the neutral dynamic of  $\bar{T}$  by turning its (exponential) increase into decrease. Straightforward calculations show that this requires  $s > a \cdot r_{Ta} / d_{Ts}$ , i.e. the rate of silencing to exceed the rate of activation of silenced copies by an amount that correspond to their relative contributions to  $r_T$ . Again, in the absence of TE effect ( $\varphi=0$ ), the dynamic of the number of TE copies in every individual and its average  $\bar{T}$  follow the exact same transposition-deletion-silencing-activation density-independent process, which explains why the dynamics of  $\bar{T}$  remain independent of host demography and TE distribution (models 1.2 in Table S1).

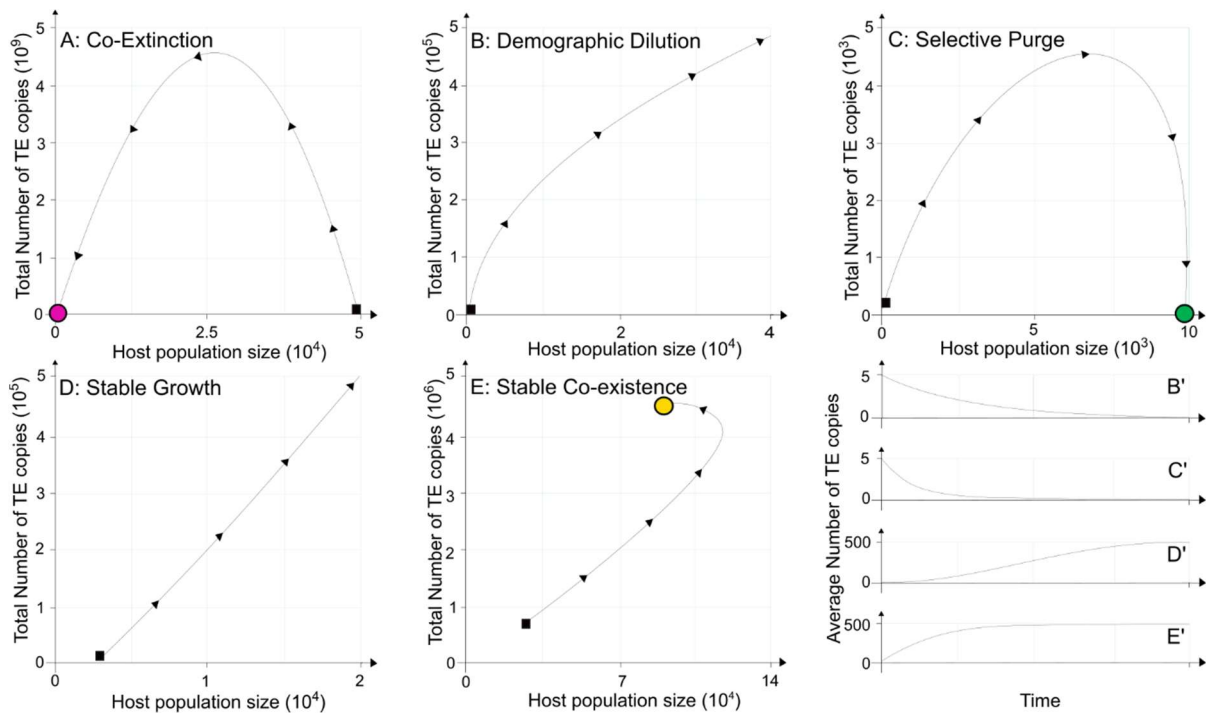
Altogether, these results provide a simple neutral theory of TE dynamics in a population of host individual genomes. This theory mainly shows that the *average number of TE copies* per genome varies exponentially at a rate given by a meaningful quantity that only depends on the within individual genome processes; the arithmetic mean ( $r_T$ ) of the rates of transposition-deletion of active copies and the rate of deletion of silenced copies. The host population processes can only contribute to the rate of variation of the *total number of TE copies* during host expansion, and the demographic potential of the host population ( $r_H$ ) is then predicted to provide a purely additive contribution to those variations.

## **When are TE dynamics stabilized by host-mediated purifying selection?**

When deleterious effects of TE are accounted for ( $\varphi \neq 0$ ), equations (2b), (5d) and (6) are no longer linear and the stability analysis of the resulting models show that non-neutral TE dynamics now depend on the population level features, namely

the distribution of TE and the host demography. As in the previous section, we describe those outcomes in the absence of silencing, before to consider its effects.

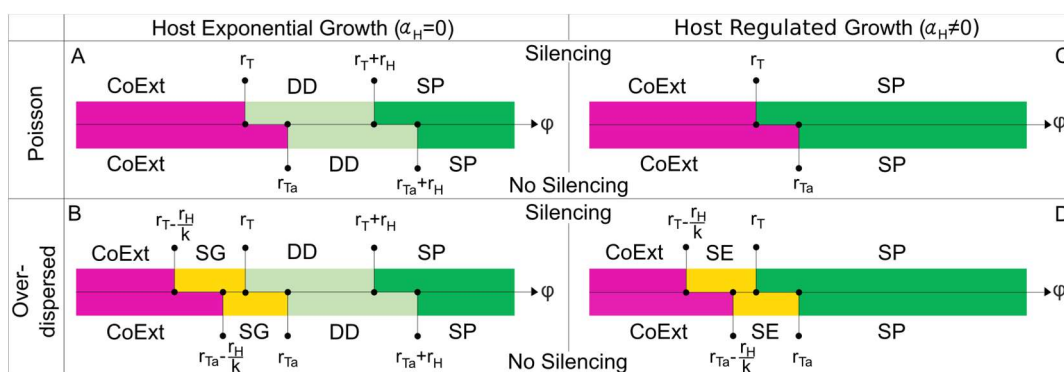
*Host demography and TE distribution.* As long as all host individuals are assumed to carry the same number of TE copies (models 2.1.1.1 and 2.1.2.1 in Table S1), the host population dynamics has no effect on the TE dynamics. In both contexts of an exponential ( $\alpha_H=0$ ) and a regulated ( $\alpha_H\neq 0$ ) host demography, the spread of TE systematically leads to the extinction of the host population, which, in turns, leads to the extinction of the TE population. We refer to such a dynamic as ‘Co-Extinction’ (Figure 3A).



**Figure 3. Dynamics of deleterious TE - Host interactions.** Non-neutral models predict either the ‘Co-Extinction’ of hosts and TE (A), a ‘Demographic Dilution’ as the number of host grows faster than the number of TE (B), a ‘Selective Purge’ as the host population persists free of TE (C), a ‘Stable Growth’ whereby the number of hosts and TE copies grow at the same rate (D), or a ‘Stable coexistence Equilibrium’ where the numbers of hosts and TE copies reach a non-trivial

equilibrium (E). In cases (B) and (C) *the average number of TE* converges toward 0 (B', C'), while in cases (D) and (E) it converges to a stable equilibrium (D', E').

When the distribution of TE copies between hosts becomes heterogeneous (models 2.1.1.2 and 2.1.2.2 in Table S1), the dynamical outcomes are much more diverse (Figure 4). In the context of a host expansion ( $\alpha_H=0$ ), and under the assumption of a random distribution of TE ( $k \rightarrow \infty$ ), the spread of TE can also lead to 'Co-Extinction', but only if deleterious effects are weak enough, i.e.  $\varphi < r_{Ta}$  (Figure 4A). Increasing the effect of TE above that first threshold allows for the host population to persist and subsequently for T to increase (Figure 3B), although  $\bar{T}$  converges towards 0 (Figure 3B'). We refer to this dynamic as a 'Demographic Dilution' of TE as it results from an unbounded increase in the number of individuals with low number of copies overwhelming a similarly unbounded, albeit slower, increase in the number of individuals carrying more TE copies. Such a dynamic is clearly associated with the expansion of the host population and it disappears when the host demography is regulated (see below). When the deleterious effects of TE exceed a second threshold, i.e.  $\varphi > r_{Ta}+r_H$ , individuals with the highest number of copies are sufficiently selected against for all TE copies to vanish from the host population, which then persists free of TE (Figure 3C, C').



**Figure 4. Conditions for the stabilization of TE-Host dynamics.** The conditions where the dynamics presented in Figure 3 occur are given with respect to  $\varphi$  under the assumptions considered for the host demography, the distribution

of TE, and with or without silencing. CoExt=Co-Extinction, DD=Demographic Dilution, SP=Selective Purge, SG=Stable Growth, SE=Stable coexistence Equilibrium.

We refer to such a dynamic as a ‘Selective Purge’ of TE. Interestingly, in all conditions considered above, selection never leads to a stable number of TE copies per genome. Such a stable outcome only emerged as we considered an over-dispersed TE distribution by letting  $k$  takes on finite values (Figure 4B). To increase heterogeneity in the TE distribution indeed provides a new type of dynamics whereby the mean number of copies per genome reaches a stable equilibrium (Figure 3D’, Appendix 3 section 2.1.1.2), while the total number of hosts and TE copies still grow exponentially as the model assumes no competitive interaction between host individuals (Figure 3D). Interestingly, such a ‘Stable Growth’ is only obtained for TE with intermediate effects, i.e. when  $rTa - rH/k < \varphi < rTa$ . Lower values of  $\varphi$  lead to ‘Co-Extinction’ and larger effects lead to a ‘Demographic Dilution’ or a ‘Selective Purge’, in a similar way as described above for a random distribution. In the context of a logistically regulated host population ( $\alpha_H \neq 0$ ), the typology of TE dynamics is similar to what we just described during host expansion, but for two main differences (Figures 4C-D). First, as mentioned above, ‘Demographic Dilution’ is no longer expected, and instead TE are eliminated as competitive interactions between host individuals lead to selection against those individuals that bear more TE copies. Accordingly, the range of  $\varphi$ -values where a ‘Selective Purge’ is expected extends to  $\varphi > rTa$  under both assumptions of a random and an over-dispersed TE distribution. Second, when the TE distribution is assumed to be over-dispersed, the ‘Stable Growth’ of TE with intermediate effects is replaced by a ‘Stable Equilibrium’ where  $\bar{T}$  reaches an equilibrium (Figure 3E’) with the total number of hosts and TE copies now converging toward stable equilibrium levels (Figure 3E) because of the regulation of the host population dynamics (Appendix 3 section 2.1.2.2 and next section).

*Silencing.* The process of silencing does not change the typology of host-TE dynamics, but it affects the ranges of  $\varphi$  values that lead to each of the dynamics presented in Figures 3A-E. Although the formal expressions of all thresholds



separating those different ranges of  $\varphi$  values (Figures 4A-D) are equivalent to those derived in the absence of silencing, they now depend on the arithmetic mean of the rates of growth of active and silenced copies ( $r_T$ ) instead of the rate of active TE ( $r_{Ta}$ ). Since  $r_T$  is constitutively smaller than  $r_{Ta}$ , all thresholds are shifted towards smaller  $\varphi$  values. Accordingly, whatever the assumptions on the host demography and TE distributions, i.e. in figures 4A to 4D, the range of  $\varphi$  values driving both hosts and TE to extinction decreases while the range of  $\varphi$  values allowing for a 'Selective Purge' increases.

Altogether the results of this section provide original conclusions about the ability of selection to regulate the proliferation of TE copies within genomes. First, selection can stabilize TE dynamics, but only if the distribution of TE copies between host individuals is over-dispersed. Second, such a regulation further requires the TE effects to take on intermediate levels since too weak effects lead to their proliferation and the extinction of the host population, while TE with too strong effects get eliminated. Third, the silencing of TE can protect host populations in two ways; either by limiting the ability of TE with weak effects to grow in large number and to induce host extinction, or by favouring the elimination of TE with large effects.

### **What are the equilibrium number of TE copies and the 'demographic load' affecting the host population?**

The above results have shown that, in a host population regulated by competitive interactions, TE can i) increase in number before to drive host population to extinction, ii) persist at some stable equilibrium, or iii) be eliminated as a result of purifying selection (Figure 4). Which of these outcomes results from TE-host dynamical interactions depends on the effect of TE on their hosts ( $\rho$ ) with clearly identified thresholds values that, in their most general expression including TE silencing, are  $r_T - r_H/k$  and  $r_T$ . We now aim at identifying the relationships between the numbers of host individuals and TE copies at equilibrium, and the

model parameters that describe the host demography, the dynamics of TE within individual host genomes, and TE effect on their hosts. The analyses performed in Appendix 3 show that the *total number of TE copies* in the entire host population is expected to reach the following equilibrium level;

$$T^* = \begin{cases} 0 & \varphi < r_T - r_H/k \\ \frac{k}{\alpha_H \varphi p_a} (r_H - k(r_T - \varphi))(r_T - \varphi) & r_T - r_H/k < \varphi < r_T \\ 0 & r_T < \varphi \end{cases} \quad (7)$$

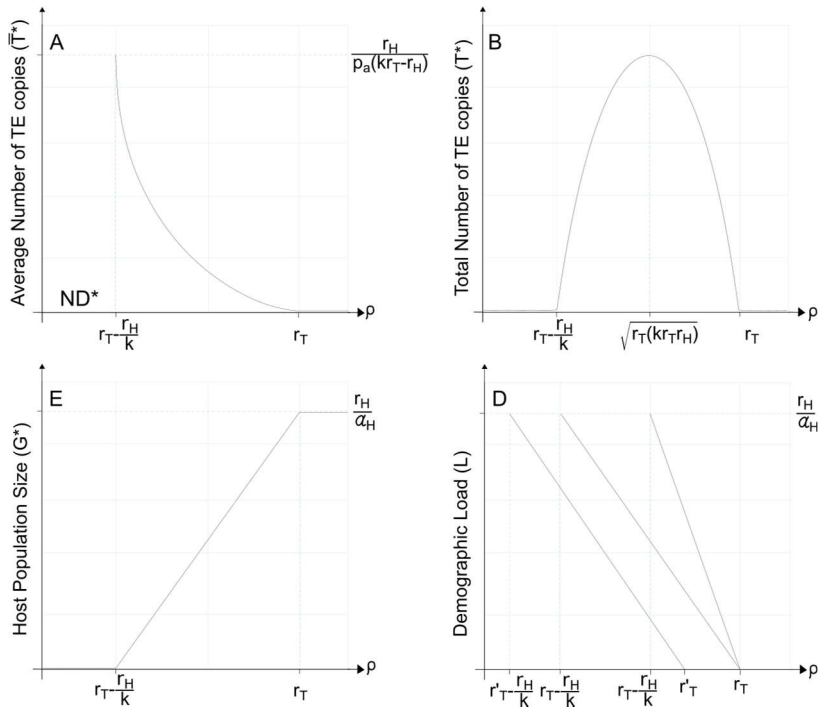
while the size of the host population is expected to be;

$$G^* = \begin{cases} 0 & \varphi < r_T - r_H/k \\ \frac{1}{\alpha_H} (r_H - k(r_T - \varphi)) & r_T - r_H/k < \varphi < r_T \\ \frac{r_H}{\alpha_H} & r_T < \varphi \end{cases} \quad (8)$$

Accordingly, when TE are able to persist, i.e. if  $r_T - r_H/k < \varphi < r_T$ , the *average number of TE copies per genome* is given by;

$$\bar{T}^* = \frac{k}{\varphi p_a} (r_T - \varphi) \quad (9)$$

This relationship clearly shows that the *average number of TE copies per genome* decreases with  $\varphi$  from a finite value, namely  $\frac{r_H}{p_a(kr_T - r_H)}$ , towards 0 (Figure 5A).



**Figure 5. Coexistence between TE and their Hosts and the Demographic Load.** Variation of the equilibrium level of the *average number of TE copies per genome* (A), the *total number of TE copies* (B), the *host population size* (C) and the *Demographic Load* (D) with the respect to the effect of TE on their individual host ( $\varphi$ ). In (D),  $r_T < r_T'$  and  $k < k'$ . Results were all obtained with the complete model including both a logistic regulation of the host and TE silencing. ND=Not-Defined as both the total number of TE ( $T^*$ ) and host individuals ( $G^*$ ) are 0.

This, however, can be partially deceptive as the above expressions also reveals that *the total number of TE copies* is expected to increase with  $\varphi$  until it reaches a maximum at  $\varphi = \sqrt{r_T(kr_T - r_H)}$  before to decrease toward 0 (Equation (7), Figure 5B). Such an apparent discrepancy can be explained by looking at the correlated variations in the number of host individual genomes (Equation (8), Figure 5C). Interestingly, despite non-linear variations in the *total number of TE copies*, their impact on the host population size is expected to be purely linear. This impact can be measured by the *TE demographic load* that we define as the difference between the host population sizes that are expected in the absence and in the presence of TE;

$$L = \frac{k(r_T - \varphi)}{\alpha_H} \quad (10)$$

This simple expression clearly depicts the demographic implications of the purifying selection process; the effect of TE on the host population ( $L$ ) increases when their effect at the individual level ( $\varphi$ ) decreases (Figure 5D). Host-mediated purifying selection is indeed less efficient against TE having weak deleterious effects on host individuals, so that such TE reach larger number of copies per genome, as shown by equation (9), which ultimately leads to a larger reduction of the host population size. Accordingly, the effect of TE on the host population size increases with  $k$  as larger values of  $k$  (such as  $k'$  in Figure 5D) lead to less heterogeneous distribution between hosts, which weaken the efficacy of selection. Meanwhile, any increase in the relative rate of silencing and activation ( $s/a$ ) reduces the overall impact of TE on their host population size. Larger  $s/a$  ratio indeed lead to a higher proportion of silenced TE ( $p_A$ ), which makes  $r_T$  to take on lower values, such as  $r_T'$ , since  $r_T = p_a \cdot r_{Ta} - (1-p_a) \cdot d_{Ts}$ , and in turn reduces the *demographic load* expected for any given  $\varphi$  value.

## Discussion

An appealing perspective in adopting an 'Ecology of the Genome' approach<sup>25,26</sup> is to understand TE dynamics in a host population whose size depends explicitly on the effect that TE have on individual survival and reproduction. By adapting one of the most established framework of theoretical ecology that was originally designed to look at macro-parasites transmission dynamics<sup>34,40,48,49</sup>, we presented an unexplored way of modelling the spread of retrotransposons in asexual populations. The dynamical outcomes of this original modelling provide new insights into the contributions of density dependent natural selection and within-host molecular mechanisms of silencing to shape the population dynamics of TE in asexual populations.

### **The implications of density dependent purifying selection on TE dynamics**

A main outcome of our modelling is that the average number of TE per genome can reach a stable equilibrium at which the host population size is reduced according to a demographic load imposed by the TE burden. Although such an equilibrium has been previously reported for asexual populations<sup>50</sup> and for populations with various level of selfing<sup>39</sup>, this only hold under the combination of two strong assumptions; i) the absence of element excision and ii) an infinite population size. Relaxing the former to account for excision eventually generates TE free individuals that ineluctably spread to fixation in an infinite population, which effectively purge the entire population from TE whatever the nature and the extent of their deleterious impacts on host fitness<sup>50</sup>. By contrast, considering finite populations consistently lower the efficiency of purifying selection and lead to an unbounded proliferation of TE copies<sup>50,51</sup>. As expected, models relaxing both assumptions typically predict the existence of thresholds around which small

differences in TE or host features can switch the dynamics from TE elimination to TE accumulation that typically lead to host lineage extinction<sup>39,50,52,53</sup>. Those results support the assertion that asexual populations and populations with high level of selfing shall not bear TE, or only for a transitory period<sup>54–56</sup>. However, this markedly contrasts with the presence of TE in bdelloid rotifers<sup>57</sup> or mites<sup>58</sup> that have been reproducing asexually for million years, parthenogenetic micro-crustaceans<sup>59</sup>, asexual parasitoid wasp<sup>60</sup>, and in unicellular amoebas<sup>61</sup> or algae<sup>62</sup> that show no or very low levels of sexual reproduction. Several hypotheses to explain the maintenance of TE have been explored theoretically. Although these studies typically considered some level of host sexual reproduction, which is well-known to favour the spread of TE, the regulating processes investigated are still relevant for asexual populations. A first mechanism to limit TE expansion is that insertions induce deleterious non-homologous recombination<sup>31,39,63,64</sup>. As the probability of TE-mediated ectopic recombination is expected to increase with the square of copy number, it produces a negative feedback on the TE population growth rate that leads to a stable number of copies. While synergistic effects between copies were included in the two models considering strictly asexual<sup>50</sup> and selfing<sup>39</sup> host populations, they did not allow for an equilibrium to be reached in finite host populations. Alternatively, regulating (negative) feedbacks could emerge from cis- or trans- acting mechanisms of transposition repression at the host individual level since the rate of transposition of any given copy would then decrease with the number of copies located in its genomic neighbourhood or within the individual genome. These mechanisms of transposition ‘immunity’ and ‘repression’ have indeed been shown to produce stable equilibrium of copy number in sexual populations<sup>31,64–66</sup>. While such self-regulation of transposition was not included in the two models considering asexuals or selfers that we discussed above, populations with those reproductive modes are expected to be prone to its evolution<sup>66</sup>, which could potentially explain TE persistence in asexual lineages<sup>58</sup>. Finally, recurrent horizontal transfers can balance TE elimination in a focal population in source-sink like dynamics<sup>52,67–69</sup> and beneficial insertions can maintain slightly deleterious donor copies and preserve TE from extinction in both constant<sup>70–72,19</sup> and fluctuating<sup>73,74</sup> environments. Interestingly, none of these regulatory mechanisms (TE-mediated ectopic recombination, self-regulation of

transposition, horizontal transfers, beneficial TE insertions) were included in our models, and yet a stable equilibrium between transposition and selection was reached. This unveils an original mean by which TE can persist in asexual populations when indirect host mediated interactions between copies generate density-dependent demographic regulation and purifying selection. Once the demography of a host individual effectively depends on the number of TE it bears, the TE population growth rate is set to decrease with the square of copy number - even if TE have purely additive effects on host fitness - as plainly evidenced in equations 5(b-d) and (6). A stable equilibrium can then emerge, provided that the variability in TE copy number between individuals is greater than expected under a Poisson distribution. While measurements of this distribution are consistently lacking from the literature, it seems most likely to be over-dispersed in asexual and selfing populations for two main reasons. First, the variability in the number of TE copies is expected to increase with both the lower levels of genetic exchanges<sup>39,75,76</sup> and the larger population sizes<sup>35,50</sup> associated with those reproductive modes. Straightforward calculations show that the coefficient of variation of copy number that emerge from simulations of TE dynamics in selfing populations<sup>39</sup> are indeed equivalent to low values of parameter  $k$  ( $\sim 10^{-3}$ - $10^{-4}$ ). Such values correspond to strongly skewed distributions that would enhance the strength of selection and favour the maintenance of TE by strongly reducing the lower boundary of the range of deleterious effects of TE where a stable equilibrium is reached, i.e.  $r_T - r_H/k$ . Second, an over-dispersed TE distribution shall be expected as soon as one no longer assumes the transposition rate to be a constant, but to vary between host individuals and/or lineages. There actually are many opportunities for such variations since transposition activity is thought to vary with respect to the local genomic context<sup>77</sup>, as well as host<sup>78</sup> and environmental<sup>79,80</sup> factors. Such heterogeneities could be accounted for by a rate of transposition following a gamma distribution in the same way as heterogeneity in substitution rates between sites is modelled in phylogenetic studies<sup>81-83</sup>. Interestingly, under such conditions, the number of TE copies is expected to follow a gamma-Poisson, which effectively is a Negative Binomial distribution<sup>84</sup>, and would thus exactly fit the distribution considered in this study. Overall, our new modelling approach of TE dynamics first confirmed the existence of threshold values whereby the

dynamics suddenly switch from elimination to accumulation when the distribution of copy number among individuals is assumed to be Poisson. More importantly, it revealed that when this distribution is over-dispersed, which seems likely in asexual or selfing populations, a more gradual transition is expected that allows for the number of TE copies to reach a stable equilibrium.

## **How do molecular mechanisms of silencing contribute to the maintenance of TE?**

Existing theories set up to investigate the success or failure of TE in invading genomes are primarily focused on the balance between transposition vs. deletion and/or selection<sup>64</sup>. While a substantial amount of knowledge has been accumulating about the epigenetic mechanisms that allow the silencing of the transcriptional or post-transcriptional stages of TE life-cycle<sup>14,85,86</sup>, those have not been accounted for neither in models referred to in the previous section nor in their close relatives. Accordingly, there exists no formal prediction about the effects of these molecular mechanisms on TE long term population dynamics. By accounting for the silencing and reactivation of TE copies at a constant rate per copy, we showed that the rate of increase of TE in asexual populations ( $r_T$ ) simply reads as the arithmetic mean of the rates of transposition-deletion of active copies and the rate of deletion of silenced copies weighted by the proportion of each of those copies. This intuitive formulation illustrates that, as expected, silencing reduces the rate of increase of the copy number, which can have key implications for the long-term TE dynamics. Under the assumption that copy number follows a Poisson distribution, silencing still does not allow to reach a stable equilibrium, but it changes the ranges of TE effects where elimination and accumulation are expected. The threshold level of deleterious effects delimiting when those two outcomes are expected, i.e. the quantity  $r_T$ , decreases with the rate of silencing, so that silencing allows for purifying selection to remove elements with lower deleterious levels that would have proliferated otherwise. Although such conclusion may seem counterintuitive as silenced copies are thought not to have strong deleterious effect on fitness, the trade-off with the lack of transposition



actually drives TE towards elimination. Similar predictions were made when assuming an over-dispersed distribution of copies. Silencing shifts the ranges of deleterious effect where the different dynamical outcomes (TE accumulation, equilibrium and elimination) are expected since the two thresholds values delineating those conditions, namely  $r_T - r_H/k$  and  $r_T$ , depend up on the  $r_T$  in the exact same way. Silencing was then unable to broaden the conditions for a stable number of TE copies to be reached, but it still limited the proliferation of elements with lower effects and facilitates the elimination of elements with larger effects. Interestingly, in slowing down the accumulation of TE with low effect and in allowing for their persistence in a stable equilibrium, silencing benefits not only the host that mount the response, but TE themselves as they no longer drive the dynamics of interaction towards co-extinction. Altogether, these results suggest that previous theoretical studies, that typically did not account for the role of silencing, are likely to have over-estimated the risk of asexual lineage extinction due to TE accumulation and, accordingly, the associated advantage of maintaining sexual reproduction<sup>50,54</sup>. By essence, theoretical predictions are born from modelling assumptions. To provide simple insights into the effect of the epigenetic control of transposition on the TE population dynamics, we considered a constant per copy probability of silencing, i.e. the model parameter  $s$ . Potentially, each of the two key molecular mechanisms involved in TE epigenetic control, i.e. the small RNA interference (RNAi) and RNA-dependent DNA methylation (RdDm) pathways, could make the per copy probability of silencing to vary with the number of copies. The amplification of the pool of 21-22nt small interfering RNAs (siRNA) involved in post-transcriptional silencing<sup>87,88</sup> and the trans-acting effects of 24nt to guide the methylation of TE<sup>89,90</sup> are indeed likely to help better controlling any additional copy. Although we currently lack of direct quantitative assessments of the strength of such non-linear dynamics of silencing, several attempts at modelling the RNAi pathway on its own<sup>91–94</sup> or together with the RdDm pathway<sup>95,96</sup> have shown that they can contribute regulating the dynamics of TE at the scale of a host individual or lineage. How far such conclusion would hold in host population models that also account for the role of selection against TE deleterious effect remain an open question. The molecular regulation of TE proliferation within each individual/lineage would indeed concomitantly lowers the efficacy of purifying

selection by reducing the variability in the number or TE copies between host individual genomes. The theoretical investigation of this potential conflict between individual and population scale regulatory processes will require the emergence of hybrid-models that combine together description of molecular and demographic processes, as exemplified in another context<sup>97</sup>.

## **How deep can we think about TE as macro-parasites, and *vice versa*?**

Comparisons are often drawn between transposable elements and virus as transposition and replication, as well as their silencing, involve similar molecular processes<sup>98–100</sup>. However, the relationship that is typically thought to link the number of TE copies and the extent of their effects on host fitness<sup>26</sup> is similar to the way macro-parasites impact on the rates of host morbidity and mortality<sup>101</sup>. Since accounting for copy numbers variations between individual hosts is essential to model TE dynamics, we adapted the modelling framework developed for macro-parasites, rather than SI models used to study infections by other (viral) genomic parasites<sup>49,102</sup>. This framework provides an original alternative to genetic models to look at TE dynamics in asexual population, whose main outcomes are likely to apply to strictly autogamous and predominantly allogamous species. Its main feature being to account for an explicit description of the host demographic processes together with the effects of TE on those processes, such modelling provides a natural environment to look at the impact of host ecological interactions and network structures that are thought to play an important role in TE dynamics<sup>103</sup>. The fate of TE is then investigated while the strength of purifying selection emerges from the actual description of host ecology. Importantly, such ecologically-derived fitness functions are known to generate frequency- and density-dependent selection regimes and adaptive dynamics that cannot be anticipated from genetic models dealing with a constant population size and fixed effects<sup>104–107</sup>. We thus anticipate that further adaptation of the macro-parasite background along the line presented in this contribution could play a significant role in answering topical questions about the role of TE in host ecology and micro-evolution<sup>22,79,108,109</sup>. A

second appealing feature of the 'macro-parasite' background is that it relies on compartmental modelling to split the host population into categories. While individuals were differentiated by the number of active and silenced copies that their genome harbours, which conveniently allowed to model silencing, categories could just as well be designed to partition the host population into demes connected by dispersal or to account for any other relevant i-variable such as, e.g., species, developmental stage, age<sup>110</sup> that are all known to influence TE dynamical processes<sup>111</sup>. Such refining of the host life-history and species structure would clearly be instrumental to address the above ecologically related questions. Meanwhile, differences could also be made between individuals according to their genome structures. Accounting for specific karyotypes or other genome structures, such as the partition into euchromatine vs. heterochromatine, would provide opportunities to explore their impact on TE dynamics and potentially contribute explaining species specific differences in TE content<sup>29,112</sup> and distribution across genomes<sup>113</sup>. While adapting the seminal Anderson and May<sup>48</sup> background to model the interplay between TE and their host seems to bear a valuable potential to unravel the importance of TE in evolution, the expected outcomes may also feedback on our basic knowledge of host-macro-parasites interactions. Although these genomic parasites share important features with macro-parasites, their primarily vertical transmission is very distinctive. Helminths congenital transmission is typically thought to be of secondary importance and has been broadly overlooked, although Schistosome ova and larvae have been found in human placenta and trans-placental passages of *Onchocerca volvulus* and *Wuchereria bancrofti* have been reported<sup>114</sup>. We may then learn interesting lessons about the role of vertical transmission of true macro-parasites from modelling TE dynamics. Already appearing in this study is that vertical transmission does not lead to the asynchronous oscillations in the host and parasite populations that typically allow sustaining their interaction<sup>115,116</sup>. Instead, it destabilizes the interaction by favouring parasite accumulation, which makes host and parasite co-extinction more likely. Hypothetically, the limited level of vertical transmission in macro-parasites, despite evidences of its feasibility, may be an adaptation to avoid co-extinction dynamics that hosts wouldn't be able to prevent through molecular mechanisms of silencing targeting such parasites. The higher level of congenital

transmission observed for viruses whose replication can be controlled by the same molecular pathways as TE is consistent with this hypothesis.

To conclude, our belief and hope is that our study will contribute promoting the development of an 'Ecology of the genome'<sup>25-28</sup> that surely is emerging as one of the most interdisciplinary and topical field in today's biology with the aim to strengthen and faster the analyses of genomic and post-genomic data that are now being massively accumulated in many biological systems. Undoubtedly, the conceptual, modelling and computational challenges to be faced will only be collectively addressed by fostering the use of corpus of knowledge coming from different fields of biology as well as applied physics and mathematics.

## References

1. Carroll, S. P. *et al.* Applying evolutionary biology to address global challenges. *Science* **346**, 1245993–1245993 (2014).
2. Diamond, S. E. & Martin, R. A. The interplay between plasticity and evolution in response to human-induced environmental change. *F1000Research* **5**, 2835 (2016).
3. Hendry, A. P., Gotanda, K. M. & Svensson, E. I. Human influences on evolution, and the ecological and societal consequences. *Phil Trans R Soc B* **372**, 20160028 (2017).
4. Gavrillets, S. *Fitness Landscapes and the Origin of Species*. (Princeton University Press, United States of America, 2004).
5. Mauricio, R. *Genetics of Adaptation*. (Springer Netherlands, Dordrecht, 2005).
6. Dieckmann, U., Doebeli, M., Metz, J. A. J. & Tautz, D. *Adaptive Speciation*. (Univ. Press, Cambridge, 2004).
7. Ferrière, R., Dieckmann, U. & Couvet, D. *Evolutionary conservation biology*. (Cambridge University Press, Cambridge, 2009).
8. Barrett, R. D. H. & Schluter, D. Adaptation from standing genetic variation. *Trends Ecol. Evol.* **23**, 38–44 (2008).
9. Nosil, P. & Schluter, D. The genes underlying the process of speciation. *Trends Ecol. Evol.* **26**, 160–167 (2011).
10. de Koning, A. P. J., Gu, W., Castoe, T. A., Batzer, M. A. & Pollock, D. D. Repetitive Elements May Comprise Over Two-Thirds of the Human Genome. *PLoS Genet.* **7**, e1002384 (2011).
11. Schnable, P. S. *et al.* The B73 Maize Genome: Complexity, Diversity, and Dynamics. *Science* **326**, 1112–1115 (2009).
12. Rubin, V. C., Ford, W. K. J. & Thonnard, N. Rotational properties of 21 SC galaxies with a large range of luminosities and radii, from NGC 4605 /R = 4kpc/ to UGC 2885 /R = 122 kpc/. *Astrophys. J.* 471–787 (1980).
13. Elbarbary, R. A., Lucas, B. A. & Maquat, L. E. Retrotransposons as regulators of gene expression. *Science* **351**, aac7247–aac7247 (2016).
14. Slotkin, R. K. & Martienssen, R. Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Nat. Rev. Genet.* **8**, 272–285 (2007).
15. Lynch, V. J. GENETICS. A copy-and-paste gene regulatory network. *Science* **351**, 1029–1030 (2016).

16. Mita, P. & Boeke, J. D. How retrotransposons shape genome regulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **37**, 90–100 (2016).
17. Fablet, M. & Vieira, C. Evolvability, epigenetics and transposable elements. *Biomol. Concepts* **2**, 333–341 (2011).
18. Rebollo, R., Romanish, M. T. & Mager, D. L. Transposable Elements: An Abundant and Natural Source of Regulatory Sequences for Host Genes. *Annu. Rev. Genet.* **46**, 21–42 (2012).
19. Startek, M., Le Rouzic, A., Capy, P., Grzebelus, D. & Gambin, A. Genomic parasites or symbionts? Modeling the effects of environmental pressure on transposition activity in asexual populations. *Theor. Popul. Biol.* **90**, 145–151 (2013).
20. Gunawardana, Y. & Niranjan, M. Bridging the gap between transcriptome and proteome measurements identifies post-translationally regulated genes. *Bioinforma. Oxf. Engl.* **29**, 3060–3066 (2013).
21. van't Hof, A. E. *et al.* The industrial melanism mutation in British peppered moths is a transposable element. *Nature* **534**, 102–105 (2016).
22. Rey, O., Danchin, E., Mirouze, M., Loot, C. & Blanchet, S. Adaptation to Global Change: A Transposable Element–Epigenetics Perspective. *Trends Ecol. Evol.* **31**, 514–526 (2016).
23. Lynch, V. J., Leclerc, R. D., May, G. & Wagner, G. P. Transposon-mediated rewiring of gene regulatory networks contributed to the evolution of pregnancy in mammals. *Nat. Genet.* **43**, 1154–1159 (2011).
24. Cohen, J. E. Mathematics Is Biology's Next Microscope, Only Better; Biology Is Mathematics' Next Physics, Only Better. *PLoS Biol.* **2**, e439 (2004).
25. Kidwell, M. G. & Lisch, D. Transposable elements as sources of variation in animals and plants. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **94**, 7704–7711 (1997).
26. Brookfield, J. F. Y. THE ECOLOGY OF THE GENOME — mobile DNA elements and their hosts. *Nat. Rev. Genet.* **6**, 128–136 (2005).
27. Venner, S., Feschotte, C. & Biéumont, C. Dynamics of transposable elements: towards a community ecology of the genome. *Trends Genet.* **25**, 317–323 (2009).
28. Linqvist, S. *et al.* Applying ecological models to communities of genetic elements: the case of neutral theory. *Mol. Ecol.* **24**, 3232–3242 (2015).
29. Tenailon, O., Skurnik, D., Picard, B. & Denamur, E. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nat. Rev. Microbiol.* **8**, 207–217 (2010).
30. Kidwell, M. G. Transposable elements and the evolution of genome size in eukaryotes. *Genetica* **115**, 49–63 (2002).
31. Charlesworth, B. & Charlesworth, D. THE POPULATION DYNAMICS OF TRANSPOABLE ELEMENTS *Genet. Res.* **42**, 1–27 (1983).

32. Charlesworth, B. & Langley, C. H. The population genetics of *Drosophila* transposable elements. *Annu. Rev. Genet.* **23**, 251–287 (1989).
33. Le Rouzic, A. L. & Capy, P. Population Genetics Models of Competition Between Transposable Element Subfamilies. *Genetics* **174**, 785–793 (2006).
34. Diekmann, O. & Heesterbeek, H. J. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Buildign, Analysis and Interpretation.* (Wiley, Chichster, 2000).
35. Brookfield, J. F. Y. & Badge, R. M. Population genetics models of transposable elements. *Genetica* **100**, 281–294 (1997).
36. Kalendar, R., Tanskanen, J., Immonen, S., Nevo, E. & Schulman, A. H. Genome evolution of wild barley (*Hordeum spontaneum*) by BARE-1 retrotransposon dynamics in response to sharp microclimatic divergence. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97**, 6603–6607 (2000).
37. Vielle-Calzada, J.-P. *et al.* The Palomero genome suggests metal effects on domestication. *Science* **326**, 1078 (2009).
38. Stuart, T. *et al.* Population scale mapping of transposable element diversity reveals links to gene regulation and epigenomic variation. *eLife* **5**, e20777 (2016).
39. Wright, S. I. & Schoen, D. J. Transposon dynamics and the breeding system. *Genetica* **107**, 139–148 (1999).
40. May, R. M. & Anderson, R. M. REGULATION AND STABILITY OF HOST-PARASITE POPULATION INTERACTIONS: II. DESTABILIZING PROCESSES. *J. Anim. Ecol.* 249–267 (1978).
41. Adler, F. R. & Kretzschmar, M. Aggregation and stability in parasite-host models. *Parasitology* **104 ( Pt 2)**, 199–205 (1992).
42. Morrill, A. & Forbes, M. R. Aggregation of Infective Stages of Parasites as an Adaptation and Its Implications for the Study of Parasite-Host Interactions. *Am. Nat.* **187**, 225–235 (2016).
43. Fedoroff, N. Transposable Elements, Epigenetics, and Genome Evolution. *Science* **388**, (2012).
44. Hosaka, A. & Kakutani, T. Transposable elements, genome evolution and transgenerational epigenetic variation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **49**, 43–48 (2018).
45. Dobson, A. P. & Hudson, P. J. Regulation and Stability of a Free-Living Host-Parasite System: *Trichostrongylus tenuis* in Red Grouse. II. Population Models. *J. Anim. Ecol.* **61**, 487–498 (1992).
46. Gaba, S. & Gourbiere, S. To delay once or twice: the effect of hypobiosis and free-living stages on the stability of host-parasite interactions. *J. R. Soc. Interface* **5**, 919–928 (2008).

47. Linquist, S. *et al.* Distinguishing ecological from evolutionary approaches to transposable elements: Ecology & evolution of transposable elements. *Biol. Rev.* **88**, 573–584 (2013).
48. Anderson, R. M. & May, R. M. REGULATION AND STABILITY OF HOST-PARASITE POPULATION INTERACTIONS: I. REGULATORY PROCESSES. *J. Anim. Ecol.* **47**, 219 (1978).
49. Keeling, M. J. & Rohani, P. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. (Princeton University Press, New Jersey, 2008).
50. Dolgin, E. S. & Charlesworth, B. The Fate of Transposable Elements in Asexual Populations. *Genetics* **174**, 817–827 (2006).
51. Docking, T. R., Saadé, F. E., Elliott, M. C. & Schoen, D. J. Retrotransposon Sequence Variation in Four Asexual Plant Species. *J. Mol. Evol.* **62**, 375–387 (2006).
52. Rankin, D. J., Bichsel, M. & Wagner, A. Mobile DNA can drive lineage extinction in prokaryotic populations: Mobile DNA can drive lineage extinction in prokaryotic populations. *J. Evol. Biol.* **23**, 2422–2431 (2010).
53. Boutin, T. S., Le Rouzic, A. & Capy, P. How does selfing affect the dynamics of selfish transposable elements? *Mob. DNA* **3**, 5 (2012).
54. Arkhipova, I. & Meselson, M. Deleterious transposable elements and the extinction of asexuals. *BioEssays* **27**, 76–85 (2005).
55. Nuzhdin, S. V. & Petrov, D. A. Transposable elements in clonal lineages: lethal hangover from sex. *Biol. J. Linn. Soc.* **79**, 33–41 (2003).
56. Burt, A. & Trivers, R. *Genes in conflict: the biology of selfish genetic elements*. (Belknap Press of Harvard University Press, Cambridge Mass, 2006).
57. Rodriguez, F., Kenefick, A. & Arkhipova, I. LTR-Retrotransposons from Bdelloid Rotifers Capture Additional ORFs Shared between Highly Diverse Retroelement Types. *Viruses* **9**(4), 78 (2017).
58. Bast, J. *et al.* No Accumulation of Transposable Elements in Asexual Arthropods. *Mol. Biol. Evol.* **33**, 697–706 (2016).
59. Rho, M. *et al.* LTR retroelements in the genome of *Daphnia pulex*. *BMC Genomics* **11**, 425 (2010).
60. Kraaijeveld, A. R., Layen, S. J., Futerman, P. H. & Godfray, H. C. J. Lack of Phenotypic and Evolutionary Cross-Resistance against Parasitoids and Pathogens in *Drosophila melanogaster*. *PloS One* **7**, e53002 (2012).
61. Pritham, E. J. Transposable elements and factors influencing their success in eukaryotes. *J. Hered.* **100**, 648–655 (2009).
62. Blanc-Mathieu, R. *et al.* Population genomics of picophytoplankton unveils novel chromosome hypervariability. *Sci. Adv.* **3**, e1700239 (2017).



63. Langley, C. H., Montgomery, E., Hudson, R., Kaplan, N. & Charlesworth, B. On the role of unequal exchange in the containment of transposable element copy number. *Genet. Res.* **52**, 223–235 (1988).
64. Le Rouzic, A. & Deceliere, G. Models of the population genetics of transposable elements. *Genet. Res.* **85**, 171–181 (2005).
65. Langley, C. H., Brookfield, J. F. Y. & Kaplan, N. Transposable elements in mendelian populations. I. A theory. *Genetics* **104**, 457–471 (1983).
66. Charlesworth, B. & Langley, C. H. THE EVOLUTION OF SELF-REGULATED TRANSPOSITION OF TRANSPOSABLE ELEMENTS. *Genetics* **112**, 359–383 (1986).
67. Moody, M. E. A branching process model for the evolution of transposable elements. *J. Math. Biol.* **26**, 347–357 (1988).
68. Basten, C. J. & Moody, M. E. A branching-process model for the evolution of transposable elements incorporating selection. *J. Math. Biol.* **29**, 743–761 (1991).
69. Bichsel, M., Barbour, A. D. & Wagner, A. The early phase of a bacterial insertion sequence infection. *Theor. Popul. Biol.* **78**, 278–288 (2010).
70. Sawyer, S. & Hartl, D. Distribution of transposable elements in prokaryotes. *Theor. Popul. Biol.* **30**, 1–16 (1986).
71. Martiel, J.-L. & Blot, M. Transposable elements and fitness of bacteria. *Theor. Popul. Biol.* **61**, 509–18 (2002).
72. Johnson, T. & Barton, N. H. The Effect of Deleterious Alleles on Adaptation in Asexual Populations. *Genetics* **162**, 395–411 (2002).
73. Edwards, R. J. & Brookfield, J. F. Y. Transiently Beneficial Insertions Could Maintain Mobile DNA Sequences in Variable Environments. *Mol. Biol. Evol.* **20**, 30–37 (2003).
74. McGraw, J. E. & Brookfield, J. F. Y. The interaction between mobile DNAs and their hosts in a fluctuating environment. *J. Theor. Biol.* **243**, 13–23 (2006).
75. Hickey, D. A. SELFISH DNA: A SEXUALLY-TRANSMITTED NUCLEAR PARASITE. *Genetics* **101**, 519–531 (1982).
76. Burt, A. & Trivers, R. Genetic conflicts in genomic imprinting. *Proc. Biol. Sci.* **265**, 2393–2397 (1998).
77. Mirouze, M. *et al.* Selective epigenetic control of retrotransposition in *Arabidopsis*. *Nature* **461**, 427–430 (2009).
78. Badge, R. M. & Brookfield, J. F. Y. The Role of Host Factors in the Population Dynamics of Selfish Transposable Elements. *J. Theor. Biol.* **187**, 261–271 (1997).
79. Bonchev, G. & Parisod, C. Transposable elements and microevolutionary changes in natural populations. *Mol. Ecol. Resour.* **13**, 765–775 (2013).

80. Chen, W. *et al.* A Genetic Network for Systemic RNA Silencing in Plants. *Plant Physiol.* **176**, 2700–2719 (2018).
81. Yang, Z. Maximum likelihood phylogenetic estimation from DNA sequences with variable rates over sites: approximate methods. *J. Mol. Evol.* **39**, 306–314 (1994).
82. Yang, Z. Among-site rate variation and its impact on phylogenetic analyses. *Trends Ecol. Evol.* **11**, 367–372 (1996).
83. Gu, X., Fu, Y. X. & Li, W. H. Maximum likelihood estimation of the heterogeneity of substitution rate among nucleotide sites. *Mol. Biol. Evol.* **12**, 546–557 (1995).
84. Zhou, M. & Carin, L. Negative Binomial Process Count and Mixture Modeling. *ArXiv12093442 StatME* (2012).
85. Lisch, D. A new SPIN on horizontal transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **105**, 16827–16828 (2008).
86. Hua-Van, A., Le Rouzic, A., Boutin, T. S., Filée, J. & Capy, P. The struggle for life of the genome's selfish architects. *Biol. Direct* **6**, 19 (2011).
87. Hannon, G. J. RNA interference. *Nature* **418**, 244–251 (2002).
88. Fultz, D., Choudury, S. G. & Slotkin, R. K. Silencing of active transposable elements in plants. *Curr. Opin. Plant Biol.* **27**, 67–76 (2015).
89. Slotkin, R. K., Freeling, M. & Lisch, D. Heritable transposon silencing initiated by a naturally occurring transposon inverted duplication. *Nat. Genet.* **37**, 641–644 (2005).
90. Ye, R. *et al.* Cytoplasmic Assembly and Selective Nuclear Import of *Arabidopsis Argonaute4*/siRNA complexes. *Mol. Cell* **46**, 859–70 (2012).
91. Groenenboom, M. A. C., Marée, A. F. M. & Hogeweg, P. The RNA Silencing Pathway: The Bits and Pieces That Matter. *PLoS Comput. Biol.* **1**, (2005).
92. Cuccato, G. *et al.* Modeling RNA interference in mammalian cells. *BMC Syst. Biol.* **5**, 19 (2011).
93. Rodrigo, G., Carrera, J., Jaramillo, A. & Santiago, E. Optimal viral strategies for bypassing RNA silencing. *J. R. Soc. Interface* **8**, 257–268 (2011).
94. Rawlings, J. S., Gatzka, M., Thomas, P. G. & Ihle, J. N. Chromatin condensation via the condensin II complex is required for peripheral T-cell quiescence. *EMBO J.* **30**, 263–276 (2011).
95. Crombach, A. & Hogeweg, P. Is RNA-dependent RNA polymerase essential for transposon control? *BMC Syst. Biol.* **5**, 104 (2011).
96. Roessler, K., Bousios, A., Meca, E. & Gaut, B. S. Modeling Interactions between Transposable Elements and the Plant Epigenetic Response: A Surprising Reliance on Element Retention. *Genome Biol. Evol.* **10**, 803–815 (2018).

97. Jin, H. & Lei, J. A hybrid model of molecular regulation and population dynamics for yeast autophagy. *J. Theor. Biol.* **402**, 45–53 (2016).
98. Bergstrom, C. T., McKittrick, E. & Antia, R. Mathematical models of RNA silencing: Unidirectional amplification limits accidental self-directed reactions. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**, 11511–11516 (2003).
99. Levine, E., Zhang, Z., Kuhlman, T. & Hwa, T. Quantitative Characteristics of Gene Regulation by Small RNA. *PLOS Biol.* **5**, e229 (2007).
100. Biémont, C. A Brief History of the Status of Transposable Elements: From Junk DNA to Major Players in Evolution. *Genetics* **186**, 1085–1093 (2010).
101. Degen, A. A. Effect of macroparasites on the energy budget of small mammals in Micromammals and Macroparasites: From Evolutionary Ecology to Management. (Springer Japan, Tokyo, 2006)
102. Vynnycky, E. & White, R. *An Introduction to Infectious Disease Modelling*. (Oxford University Press, New York, 2010).
103. Venner, S. *et al.* Ecological networks to unravel the routes to horizontal transposon transfers. *PLOS Biol.* **15**, e2001536 (2017).
104. Dieckmann, U. & Law, R. The dynamical theory of coevolution: a derivation from stochastic ecological processes. *J. Math. Biol.* **34**, 579–612 (1996).
105. Geritz, S. A. H., Metz, J. A. J., Kisdi, É. & Meszéna, G. Dynamics of Adaptation and Evolutionary Branching. *Phys. Rev. Lett.* **78**, 2024–2027 (1997).
106. Dercole, F. & Rinaldi, S. *Analysis of Evolutionary Processes: The Adaptive Dynamics Approach and Its Applications*. (Princeton University Press, Oxfordshire, 2008).
107. Kisdi, E. & Geritz, S. A. H. Adaptive dynamics: a framework to model evolution in the ecological theatre. *J. Math. Biol.* **61**, 165–169 (2010).
108. Casacuberta, E. & González, J. The impact of transposable elements in environmental adaptation. *Mol. Ecol.* **22**, 1503–1517 (2013).
109. Jangam, D., Feschotte, C. & Betrán, E. Transposable Element Domestication As an Adaptation to Evolutionary Conflicts. *Trends Genet.* **33**, 817–831 (2017).
110. Caswell, H. *Matrix Population Models: Construction, Analysis, and Interpretation*. (Sinauer Associates, Sunderland Mass, 2001).
111. Slotkin, R. K. *et al.* Epigenetic reprogramming and small RNA silencing of transposable elements in pollen. *Cell* **136**, 461–472 (2009).
112. Piegu, B. *et al.* Doubling genome size without polyploidization: dynamics of retrotransposition-driven genomic expansions in *Oryza australiensis*, a wild relative of rice. *Genome Res.* **16**, 1262–1269 (2006).
113. Quadrana, L. *et al.* The *Arabidopsis thaliana* mobilome and its impact at the species level. *eLife* **5**, (2016).

114. Carlier, J. D. *et al.* Physical Mapping in a Triplicated Genome: Mapping the Downy Mildew Resistance Locus *Pp523* in *Brassica oleracea* L. *Genes|Genomes|Genetics* **1**, 593–601 (2011).
115. Rosà, R. & Pugliese, A. Aggregation, Stability, and Oscillations in Different Models for Host-Macroparasite Interactions. *Theor. Popul. Biol.* **61**, 319–334 (2002).
116. Bansho, Y., Furubayashi, T., Ichihashi, N. & Yomo, T. Host–parasite oscillation dynamics and evolution in a compartmentalized RNA replication system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 4045–50 (2016).

## APPENDIX 1: ECOLOGICAL MODELLING of TE DYNAMICS

In this appendix, we derive four systems of ordinary differential equations (ODE). The first two systems describe the dynamics of the number of individual genomes,  $G(t)$ , and the number of active TE copies,  $Ta(t)$ , in the absence of TE silencing. They describe such dynamics when those copies are distributed between hosts according to homogeneous (ODE1) or heterogeneous (ODE2) distributions. The last two systems describe changes in  $G(t)$  and  $Ta(t)$ , but in the presence of silencing. They then further consider the number of silenced copies,  $Ts(t)$ , and also account for either homogeneous (ODE3) or heterogeneous (ODE4) distributions of TEs between hosts. All these systems include the effect of TEs on their hosts. We then derived specific forms of those general systems ODE1-ODE4 that allowed predicting neutral TE dynamics, i.e., with no interaction, or TE dynamics with interactions with their hosts. The derivations of those specific models and their analysis are presented in APPENDIX 3.

**Models without silencing:** Anderson and May's models for TE and host genomes.

The generic equation that predicts the variations in the number of host genomes carrying  $i$  TE copies according to the various processes described in section 'The macro-parasite modelling of TE dynamics' and Figure 1A, is as follow and appears as equation (1) in the main text:

$$\begin{aligned} \frac{dG_i(t)}{dt} = & \left( r_H - \alpha_H \sum_i G_i(t) \right) G_i(t) - i \varphi G_i(t) + (i - 1) b_{Ta} G_{i-1}(t) \\ & - i (b_{Ta} + d_{Ta}) G_i(t) + (i + 1) d_{Ta} G_{i+1}(t) \end{aligned}$$

where  $i$  varies between 0 and infinity and  $r_H = b_H - d_H$ .

A set of two equations giving the rate of change in the number of host genomes and TE copies at time  $t$ , i.e.  $G(t) = \sum_i G_i(t)$  and  $T_a(t) = \sum_i i G_i(t)$ , can be derived from this generic equation by summing over  $i$  the quantities  $\frac{dG_i(t)}{dt}$  and  $i \frac{dG_i(t)}{dt}$ .

This requires evaluating the sum over  $i$  for each term of the generic equation one after the other, and by adding all the resulting terms together. Straightforward calculations lead to the following equalities:

$$\sum_i r_H G_i(t) = r_H G(t)$$

$$\sum_i \left( -\alpha_H \sum_i G_i(t) \right) G_i(t) = -\alpha_H G^2(t)$$

$$\sum_i -\varphi i G_i(t) = -\varphi T_a(t)$$

$$\sum_i (i - 1) b_{Ta} G_{i-1}(t) - i (b_{Ta} + d_{Ta}) G_i(t) + (i + 1) d_{Ta} G_{i+1}(t) = 0$$

Adding all these sums together, one obtain the ordinary differential equation for the number of host individual genomes that appears in the main text as equation (2a):

$$\frac{dG(t)}{dt} = \sum_i \frac{dG_i(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t)$$

Similar calculations show that the following equalities hold:

$$\sum_i i r_H G_i(t) = r_H T_a(t)$$

$$\sum_i i \left( -\alpha_H \sum_i G_i(t) \right) G_i(t) = -\alpha_H G(t) T_a(t)$$

$$\sum_i -\varphi i^2 G_i(t) = -\varphi G(t) E(i^2)$$

$$\begin{aligned} \sum_i i \left( (i-1) b_{Ta} G_{i-1}(t) - i (b_{Ta} + d_{Ta}) G_i(t) + d_{Ta} (i+1) G_{i+1}(t) \right) \\ = (b_{Ta} - d_{Ta}) \sum_i i G_i(t) \\ = (b_{Ta} - d_{Ta}) T_a(t) \\ = r_{Ta} T_a(t) \end{aligned}$$

Again, adding all these sums together, one obtains the ordinary differential equation for the total number of copies of TE in the population of host genomes that appears as equation (2b) in the main text:

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = \sum_i i \frac{dG_i(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta}) T_a(t) - \varphi G(t) E(i^2)$$

The last step of the modelling is to close the system of equations, which is done by assuming a specific form of distribution of the number of TE copies per individual genome. As described in the main text, we considered the distribution to be homogeneous (all host individual genomes carry the exact same number of TE copies), or heterogeneous. The heterogeneous case was modelled by using a negative binomial distribution.

i) Model without silencing - homogeneous distribution;

The expectation of  $i^2$  writes

$$E(i^2) = \left( \frac{T_a(t)}{G(t)} \right)^2$$

which leads to the system of ordinary differential equations ODE1 :

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t) \\ \frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta}) T_a(t) - \varphi \frac{T_a^2(t)}{G(t)} \end{cases}$$

ii) Model without silencing - heterogeneous distribution

The expectation of  $i^2$  writes

$$E(i^2) = \frac{T_a(t)}{G(t)} + \frac{k+1}{k} \left( \frac{T_a(t)}{G(t)} \right)^2$$

which leads to the system of ordinary differential equations ODE2 :

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t) \\ \frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta} - \varphi) T_a(t) - \varphi \frac{k+1}{k} \frac{T_a^2(t)}{G(t)} \end{cases}$$



A specific case that can be modelled using the former set of equations corresponds to a random distribution of copies per genome, which corresponds to the limit case where  $k$  tends towards infinity.

The expectation of  $i^2$  then writes

$$E(i^2) = \frac{T_a(t)}{G(t)} + \left(\frac{T_a(t)}{G(t)}\right)^2$$

which leads to the special case - system of ordinary differential equations ODE2' :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t) \\ \frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta} - \varphi) T_a(t) - \varphi \frac{T_a^2(t)}{G(t)} \end{array} \right.$$

**Models with silencing** : structured Anderson and May's models for TE and host genomes.

The generic equation that predicts the variations in the number of host genomes carrying  $i$  active and  $j$  silenced copies according to the various processes described in section 'The macro-parasite modelling of TE dynamics' and Figure 1B, is as follow, and appears as equation (3) in the main text:

$$\begin{aligned}
\frac{dG_{i,j}(t)}{dt} = & \left( r_H - \alpha_H \sum_{i,j} G_{i,j}(t) \right) G_{i,j}(t) - i \varphi G_{i,j}(t) + (i-1) b_{Ta} p G_{i-1,j}(t) \\
& - (i(b_{Ta} + d_{Ta}) - j d_{Ts}) G_{i,j}(t) + (i+1) d_{Ta} G_{i+1,j}(t) \\
& + i b_{Ta} (1-p) G_{i,j-1}(t) + (j+1) d_{Ts} G_{i,j+1}(t) \\
& + (i+1) s G_{i+1,j-1}(t) + (j+1) a G_{i-1,j+1}(t) - (i s + j a) G_{i,j}(t)
\end{aligned}$$

where  $i$  and  $j$  varie between 0 and infinity.

A set of three equations giving the rate of change in the number of host genomes and the number of active and silenced copies of TE at time  $t$ , i.e.  $G(t) = \sum_i \sum_j G_{i,j}(t)$ ,  $T_a(t) = \sum_i \sum_j i G_{i,j}(t)$  and  $T_s(t) = \sum_i \sum_j j G_{i,j}(t)$ , can be derived from this generic equation by summing over  $i$  and  $j$  the quantities  $\frac{dG_{i,j}(t)}{dt}$ ,  $i \frac{dG_{i,j}(t)}{dt}$  and  $j \frac{dG_{i,j}(t)}{dt}$ .

This requires evaluating the sum over  $i$  for each term of the generic equation one after the other, and by adding all the resulting terms together.

Straightforward calculations lead to the following equalities:

$$\sum_i \sum_j r_H G_{i,j}(t) = r_H G(t)$$

$$\sum_i \sum_j \left( -\alpha_H \sum_i \sum_j G_{i,j}(t) \right) G_{i,j}(t) = -\alpha_H G^2(t)$$

$$\sum_i \sum_j -i \varphi G_{i,j}(t) = -\varphi T_a(t)$$

$$\begin{aligned} \sum_i \sum_j (i-1) b_{Ta} p G_{i-1,j}(t) + i b_{Ta} (1-p) G_{i,j-1}(t) \\ - (i(b_{Ta} + d_{Ta}) - j d_{Ts}) G_{i,j}(t) + (i+1) d_{Ta} G_{i+1,j}(t) \\ + (j+1) d_{Ts} G_{i,j+1}(t) = 0 \end{aligned}$$

$$\sum_i \sum_j (i+1) s G_{i+1,j-1}(t) + (j+1) a G_{i-1,j+1}(t) - (i s + j a) G_{i,j}(t) = 0$$

Adding all these sums together, one obtain the ordinary differential equation for the number of host individual genomes that appears in the main text as equation (5a):

$$\frac{dG(t)}{dt} = \sum_i \sum_j \frac{dG_{i,j}(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t)$$

Similar calculations show that the following equalities hold:

$$\sum_i \sum_j i r_H G_{i,j}(t) = r_H T_a(t)$$

$$\sum_i \sum_j i \left( -\alpha_H \sum_i \sum_j G_{i,j}(t) \right) G_{i,j}(t) = -\alpha_H G(t) T_a(t)$$

$$\sum_i \sum_j -i^2 \varphi G_{i,j}(t) = -\varphi G(t) E(i^2)$$

$$\begin{aligned}
& \sum_i \sum_j i \left( (i-1) b_{Ta} p G_{i-1,j}(t) + i b_{Ta} (1-p) G_{i,j-1}(t) \right. \\
& \quad \left. - (i(b_{Ta} + d_{Ta}) - j d_{Ts}) G_{i,j}(t) + (i+1) d_{Ta} G_{i+1,j}(t) \right. \\
& \quad \left. + (j+1) d_{Ts} G_{i,j+1}(t) \right) \\
& = \sum_i \sum_j (p b_{Ta} - d_{Ta}) i G_{i,j}(t) = (p b_{Ta} - d_{Ta}) T_a(t)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \sum_i \sum_j i \left( (i+1) s G_{i+1,j-1}(t) + (j+1) a G_{i-1,j+1}(t) - (i s + j a) G_{i,j}(t) \right) \\
& = -s T_a(t) + a T_s(t)
\end{aligned}$$

Again, adding all these sums together, one obtains the ordinary differential equation for the total number of active copies of TE in the population of host genomes:

$$\begin{aligned}
\frac{dT_a(t)}{dt} &= \sum_i \sum_j i \frac{dG_{i,j}(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + b_{Ta} p - d_{Ta}) T_a(t) - \varphi G(t) E(i^2) \\
&\quad - s T_a(t) + a T_s(t)
\end{aligned}$$

Similar calculations show that the following equalities hold:

$$\sum_i \sum_j j r_H G_{i,j}(t) = r_H T_s(t)$$

$$\sum_i \sum_j j \left( -\alpha_H \sum_i \sum_j G_{i,j}(t) \right) G_{i,j}(t) = -\alpha_H G(t) T_s(t)$$

$$\sum_i \sum_j j \left( -i \varphi G_{i,j}(t) \right) = -\varphi G(t) E(ij)$$

$$\begin{aligned} \sum_i \sum_j j \left( (i-1) b_T p G_{i-1,j}(t) + i b_T (1-p) G_{i,j-1}(t) - (i(b_T + d_{Ta}) - j d_{Ts}) G_{i,j}(t) \right. \\ \left. + (i+1) d_{Ta} G_{i+1,j}(t) + (j+1) d_{Ts} G_{i,j+1}(t) \right) = b_{Ta}(1-p)T_a(t) \\ - d_{Ts} T_s(t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \sum_i \sum_j j \left( (i+1) s G_{i+1,j-1}(t) + (j+1) a G_{i-1,j+1}(t) - (i s + j a) G_{i,j}(t) \right) \\ = +s T_a(t) - a T_s(t) \end{aligned}$$

Again, adding all these sums together, one obtains the ordinary differential equation for the total number of silenced copies of TE in the population of host genomes:

$$\begin{aligned} \frac{dT_s(t)}{dt} = \sum_i \sum_j j \frac{dG_{i,j}(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) - d_{Ts}) T_s(t) + b_{Ta}(1-p)T_a(t) \\ - \varphi G(t) E(ij) + s T_a(t) - a T_s(t) \end{aligned}$$

Since silencing and activation typically occur much faster than the processes of hosts' births and deaths and TEs' transposition and deletion, we assumed the dynamic of silencing and activation to be at equilibrium whenever the other processes occur, i.e.  $j^* = \frac{s}{a} i^*$ . The proportion of active copies of TE at such

equilibrium is given by  $p_a = \left(1 + \frac{s}{a}\right)^{-1}$  and  $E(ij) = E\left(i * \frac{s}{a} i\right) = \frac{s}{a} E(i^2)$ , which allows re-writing the above equations and give the relationships that appears in the main text as Equ (5b) and (5c):

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + b_{T_a} p - d_{T_a}) T_a(t) - \varphi G(t) E(i^2)$$

$$\frac{dT_s(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) - d_{T_s}) T_s(t) + b_{T_a}(1 - p)T_a(t) - \frac{s}{a}\varphi G(t)E(i^2)$$

The variations of the total number of TEs at time t, referred to as  $T(t)$ , is then derived by simple summation to give equation (5d) in the main text:

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t) - \frac{\varphi}{p_a} G(t) E(i^2)$$

where  $r_T = p_a r_{T_a} - (1 - p_a) d_{T_s}$ .

To close the system made of equations (5a-d), we considered the same distribution laws as for the model with no silencing. We considered the distribution to be homogeneous (all host individual genomes carry the exact same number of TE copies), or heterogeneous. The heterogeneous case was modelled by using a negative binomial distribution.

i) Model with silencing - homogeneous distribution;

The expectation of  $i^2$  writes

$$E(i^2) = \left( \frac{T_a(t)}{G(t)} \right)^2 = \left( \frac{p_a T(t)}{G(t)} \right)^2$$

which leads to the system of ordinary differential equations ODE3 :

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi p_a T(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t) - \varphi p_a \frac{T^2(t)}{G(t)} \end{cases}$$

ii) Model with silencing - heterogeneous distribution

The expectation of  $i^2$  writes

$$E(i^2) = \frac{T_a(t)}{G(t)} + \frac{k+1}{k} \left( \frac{T_a(t)}{G(t)} \right)^2 = \frac{p_a T(t)}{G(t)} + \frac{k+1}{k} \left( \frac{p_a T(t)}{G(t)} \right)^2$$

which leads to the system of ordinary differential equations ODE4 :

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi p_a T(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t) - \varphi \left[ T(t) + p_a \frac{k+1}{k} \frac{T^2(t)}{G(t)} \right] \end{cases}$$

Again, a random distribution of copies per genome can be modelled as the specific case where  $k$  tends towards infinity.

The expectation of  $i^2$  then writes

$$E(i^2) = \frac{T_a(t)}{G(t)} + \left(\frac{T_a(t)}{G(t)}\right)^2 = \frac{p_a T(t)}{G(t)} + \left(\frac{p_a T(t)}{G(t)}\right)^2$$

which leads to the system of ordinary differential equations ODE4':

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi p_a T(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t) - \varphi \left[ T(t) + p_a \frac{T^2(t)}{G(t)} \right] \end{cases}$$



## APPENDIX 2: BERNOULLI EQUATIONS for THE MEAN NUMBER OF TE COPIES per GENOME

The models built in APPENDIX 1 describe the variations in the number of individual genomes and the changes in the number of TE copies present in the host population. From the corresponding sets of equations, one can derive the variation in the mean number of copies per individual genome.

**Model without silencing.** The mean number of active copies per individual genome is  $\bar{T}(t) = \frac{T_a(t)}{G(t)}$ , and its rate of change can then be written from basic derivation rules :

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = \frac{\frac{dT_a(t)}{dt} G(t) - T_a(t) \frac{dG(t)}{dt}}{G^2(t)}$$

where  $\frac{dG(t)}{dt}$  and  $\frac{dT_a(t)}{dt}$  are given by equations 2a and 2b in the main text, so that it comes, for any  $G(t) > 0$ ;

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = \frac{((r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta}) T_a(t) - (\varphi + \alpha_T) G(t) E(i^2)) G(t) - T_a(t) (r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t))}{G^2(t)}$$

Straightforward calculations then lead to (a limit case of) equation (6) appearing in the main text (where  $p_a = 1$  and  $r_T = r_{Ta}$ ) :

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T}(t) + \varphi\bar{T}^2(t) - (\varphi + \alpha_T)E(i^2)$$

The term  $E(i^2)$  can be replaced by its expression according to the assumption about the TE distributions among individual genomes.

i) Model without silencing - homogeneous distribution;

The expectation of  $i^2$  writes

$$E(i^2) = \left(\frac{T_a(t)}{G(t)}\right)^2 = \bar{T}^2(t)$$

and the closed model takes the simple form

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T} - \alpha_T\bar{T}^2$$

ii) Model without silencing - heterogeneous distribution

The expectation of  $i^2$  writes

$$E(i^2) = \frac{T_a(t)}{G(t)} + \frac{k+1}{k} \left(\frac{T_a(t)}{G(t)}\right)^2 = \bar{T} + \frac{k+1}{k}\bar{T}^2$$

and the closed model takes the form

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T}(t) + \varphi\bar{T}^2(t) - (\varphi + \alpha_T) \left[ \bar{T} + \frac{k+1}{k}\bar{T}^2 \right]$$

or, alternatively,

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T}(t) - (\varphi + \alpha_T)\bar{T}(t) - \frac{\varphi + (k+1)\alpha_T}{k}\bar{T}^2(t)$$

As in APPENDIX 1, the specific case of a random distribution of copies per genome can be modelled using this equation in the limit where  $k$  tends towards infinity.

The expectation of  $i^2$  then writes

$$E(i^2) = \frac{T_a(t)}{G(t)} + \left( \frac{T_a(t)}{G(t)} \right)^2 = \bar{T} + \bar{T}^2$$

and the closed model takes the form

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T}(t) + \varphi\bar{T}^2(t) - (\varphi + \alpha_T)[\bar{T} + \bar{T}^2]$$

or, alternatively,

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T}(t) - (\varphi + \alpha_T)\bar{T}(t) - \alpha_T\bar{T}^2(t)$$

**Model with silencing.** The mean number of active TE per individual genome is  $\bar{T}(t) = \frac{T(t)}{G(t)}$ , and its rate of change can be written in a similar way as above in the absence of silencing :

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = \frac{\frac{dT(t)}{dt}G(t) - T(t)\frac{dG(t)}{dt}}{G^2(t)}$$

where  $\frac{dG(t)}{dt}$  and  $\frac{dT(t)}{dt}$  are given by equations 4a and 4d in the main text, so that it comes;

$$\begin{aligned} & \frac{d\bar{T}(t)}{dt} \\ &= \frac{\left( (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t) - \left( \frac{\varphi}{p_a} + \alpha_T \right) G(t) E(i^2) \right) G(t) - T(t)(r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t))}{G^2(t)} \end{aligned}$$

and, after straightforward calculations, one obtains, for any  $G(t) > 0$ , the general form of equation 5 that appear in the main text:

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T\bar{T}(t) + \varphi p_a\bar{T}^2(t) - \left( \frac{\varphi}{p_a} + \alpha_T \right) E(i^2)$$

The term  $E(i^2)$  can be replaced by its expression according to the assumption about the TE distributions among individual genomes.

i) Model with silencing - homogeneous distribution;

The expectation of  $i^2$  writes

$$E(i^2) = \left( \frac{T_a(t)}{G(t)} \right)^2 = p_a^2 \bar{T}^2(t)$$

and the closed model takes the simple form

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t) - \alpha_T p_a^2 \bar{T}^2(t)$$

ii) Model with silencing - heterogeneous distribution

The expectation of  $i^2$  writes

$$E(i^2) = \frac{T_a(t)}{G(t)} + \frac{k+1}{k} \left( \frac{T_a(t)}{G(t)} \right)^2 = p_a \bar{T}(t) + \frac{k+1}{k} p_a^2 \bar{T}^2(t)$$

and the closed model takes the form

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t) + \varphi p_a \bar{T}^2(t) - \left( \frac{\varphi}{p_a} + \alpha_T \right) \left[ p_a \bar{T}(t) + \frac{k+1}{k} p_a^2 \bar{T}^2(t) \right]$$

or, alternatively,

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t) - (\varphi + p_a \alpha_T) \bar{T}(t) - \frac{p_a (\varphi + (k + 1) p_a \alpha_T)}{k} \bar{T}^2(t)$$

Once again, taking the limit of this equation when  $k$  tends towards infinity, one can account for a random distribution of copies per genome.

The expectation of  $i^2$  then writes

$$E(i^2) = \frac{T_a(t)}{G(t)} + \left( \frac{T_a(t)}{G(t)} \right)^2 = p_a \bar{T}(t) + p_a^2 \bar{T}^2(t)$$

and the closed model takes the form

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t) + \varphi p_a \bar{T}^2(t) - \left( \frac{\varphi}{p_a} + \alpha_T \right) [p_a \bar{T}(t) + p_a^2 \bar{T}^2(t)]$$

or, alternatively,

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t) - (\varphi + p_a \alpha_T) \bar{T}(t) - \alpha_T p_a^2 \bar{T}^2(t)$$

## APPENDIX 3: STABILITY ANALYSIS

Models appearing in this appendix are named after the number of the section where they are first introduced. These notations are used in Figure S1, where all results of the following stability analysis are summarized in a single table. Throughout all analysis,  $r_H$  and  $r_{Ta}$  are both assumed to be positive, so that the populations of hosts and TEs have an intrinsic ability to grow.

### PART 1 - NEUTRAL MODELS

**1.1. Models without silencing.** The neutral models without silencing were derived from the systems of ordinary differential equations ODE1, ODE2 (and ODE2') built in APPENDIX 1, while setting  $\rho=0$  since we considered no effects of TE copies on their host.

#### 1.1.1. Exponential growth of the host population

We first considered an exponentially growing host population by setting  $\alpha_H=0$ .

##### 1.1.1.1. Homogeneous TE distribution.

The system ODE1 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H + r_{Ta}) T_a(t)$$

The host and TE populations then grow exponentially at rates  $r_H$  and  $r_H + r_{Ta}$ , and, according to the ordinary differential equation derived from the Bernoulli equation;

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T}(t)$$

the mean number of copies per genome grows at rate  $r_{Ta}$ .

#### 1.1.1.2. Heterogeneous TE distribution.

The system ODE2 and ODE2' reduce to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H + r_{Ta}) T_a(t)$$

This is strictly identical to the system obtained assuming an homogeneous distribution. The host and TE populations still grow exponentially at rates  $r_H$  and  $r_H + r_{Ta}$ , and, according to the ordinary differential equation derived from the Bernoulli equation;

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T}(t)$$

the mean number of copies per genome still grows at rate  $r_{Ta}$ .



### 1.1.2. Logistically regulated growth of the host population

In a logistically regulated host population,  $\alpha_H \neq 0$  and the complete forms of equations without silencing are only modified with respect to the TE distribution.

#### 1.1.2.1. Homogeneous TE distribution.

The system ODE1 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta}) T_a(t)$$

The host population converges to a stable equilibrium,  $G^* = r_H/\alpha_H$ , and the TE population then grows at rate  $r_{Ta}$ . According to the ordinary differential equation derived from the Bernoulli equation after this equilibrium has been reached;

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta} \bar{T}(t)$$

the mean number of copies per genome grows at rate  $r_{Ta}$ .

#### 1.1.2.2. Heterogeneous TE distribution.

The system ODE2 and ODE2' reduce to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta}) T_a(t)$$

This is strictly identical to the system obtained assuming an homogeneous distribution. The host population still converges to a stable equilibrium,  $G^* = r_H/\alpha_H$ , and the TE population then grows at rate  $r_{Ta}$ . According to the ordinary differential equation derived from the Bernoulli equation after this equilibrium has been reached;

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T}(t)$$

the mean number of copies per genome still grows at rate  $r_{Ta}$ .

**1.2. Models with silencing.** The neutral models with silencing were derived from the systems of ordinary differential equations ODE3, ODE4 (and ODE4') built in APPENDIX 1, while setting  $\rho=0$  since we considered no effects of TE copies on their host.

### 1.2.1. Exponential growth of the host population

We first considered an exponentially growing host population by setting  $\alpha_H=0$ .

#### 1.2.1.1. Homogeneous TE distribution.

The system ODE3 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H + r_T) T(t)$$

The host and TE populations grow exponentially at rates  $r_H$  and  $r_H + r_T$ , respectively. According to the ordinary differential equation that can be derived from the Bernoulli equation;

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t)$$

the mean number of copies per genome grows at rate  $r_T$ .

#### 1.2.1.2. Heterogeneous TE distribution.

The system ODE4 and ODE4' reduce to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H + r_T) T(t)$$

This is strictly identical to the system obtained assuming an homogeneous distribution. The host and TE populations still grow exponentially at rates  $r_H$  and  $r_H + r_T$ , respectively. According to the ordinary differential equation that can be derived from the Bernoulli equation;

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t)$$

the mean number of copies per genome still grows at rate  $r_T$ .

### 1.2.2. Logistically regulated growth of the host population

In a logistically regulated host population,  $\alpha_H \neq 0$  and the complete forms of equations without silencing are only modified with respect to the TE distribution.

#### 1.2.2.1. Homogeneous TE distribution.

The system ODE3 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t)$$

The host population converges to a stable equilibrium,  $G^* = r_H/\alpha_H$ , and the TE population then grows at rate  $r_T$ . According to the ordinary differential equation that can be derived from the Bernoulli equation after this equilibrium has been reached;

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t)$$

the mean number of copies per genome grows at rate  $r_T$ .

### 1.2.2.2. Heterogeneous TE distribution.

The system ODE4 and ODE4' reduce to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t)$$

This is strictly identical to the system obtained assuming an homogeneous distribution. The host population still converges to a stable equilibrium,  $G^* = r_H/\alpha_H$ , and the TE population then grows at rate  $r_T$ . Again, according to the ordinary differential equation that can be derived from the Bernoulli equation after this equilibrium has been reached;

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t)$$

the mean number of copies per genome grows at rate  $r_T$ .

## PART 2 – MODELS with DELETERIOUS EFFECTS of TEs on their HOSTS

**2.1. Models without silencing.** The models without silencing were derived from the systems of ordinary differential equations ODE1, ODE2 (and ODE2') built in APPENDIX 1, while setting  $\rho \neq 0$  since we considered the effects of TE on their hosts.

### 2.1.1. Exponential growth of the host population

We first considered an exponentially growing host population by setting  $\alpha_H = 0$ .

#### 2.1.1.1. Homogeneous TE distribution.

The system ODE1 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \varphi T_a(t)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H + r_{Ta}) T_a(t) - \varphi \frac{T_a^2(t)}{G(t)}$$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T_a = \frac{r_H}{\varphi} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T_a = 0 \text{ and } T_a = \frac{r_H + r_{Ta}}{\varphi} G$$

Since  $r_{T_a} > 0$ , the second T-null-isocline remains above the G-null isocline at all G. This leads to a unique dynamical outcome: the extinction of the host and TE populations.

We refer to such dynamics as a '*Co-Extinction*' (CoE) since TE copies induce the extinction of their hosts, which in turn lead to their own extinction.

#### 2.1.1.2. Heterogeneous TE distribution.

- In the case of an **over-dispersed TE distribution** described by a **Negative Binomial** law, the system ODE2 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \varphi T_a(t)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H + r_{T_a} - \varphi) T_a(t) - \varphi \frac{k+1}{k} \frac{T_a^2(t)}{G(t)}$$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T_a = \frac{r_H}{\varphi} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T_a = 0 \text{ and } T_a = \frac{k}{k+1} \frac{r_H + r_{T_a} - \varphi}{\varphi} G$$

The second T-null-isocline can now be (1) either above the G-null isocline at all G (if  $\varphi < r_{T_a} - \frac{r_H}{k}$ ), (2) below the G-null isocline and positive at all G (if  $r_{T_a} -$

$\frac{r_H}{k} < \varphi < r_{Ta} + r_H$ ), or 3) below the G-null isocline and negative at all G (if  $\varphi > r_{Ta} + r_H$ ).

This leads to four different dynamical outcomes:

(1) when  $\varphi < r_{Ta} - \frac{r_H}{k}$  : extinction of both the host and TE populations (“Co-Extinction”, see previous section)

(2) when  $r_{Ta} - \frac{r_H}{k} < \varphi < r_{Ta} + r_H$  : exponential growth of TE and exponential growth of the host population at a TE-reduced rate of increase. Importantly, in such case, the Bernoulli equation that predicts the dynamics of the mean number of TE per genome takes the form (see APPENDIX 2) :

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T}(t) - \varphi\bar{T}(t) - \frac{\varphi}{k}\bar{T}^2(t)$$

Basic local stability analysis shows that this equation has two states of equilibrium:

$\bar{T}^* = 0$  that is stable if  $\varphi > r_{Ta}$ , and

$\bar{T}^* = \frac{k}{\varphi}(r_{Ta} - \varphi)$  that is positive and stable if  $\varphi < r_{Ta}$

There are thus two sub-cases:



(2-i) when  $r_{Ta} - \frac{r_H}{k} < \varphi < r_{Ta}$  : the exponential growths of the TE and host populations lead to a stable mean number of copies per genome  $\bar{T}^* = \frac{k}{\varphi} (r_{Ta} - \varphi)$ .

We refer to this dynamics as a '*Stable Growth*' of TE ('SG').

(2-ii) when  $r_{Ta} < \varphi < r_{Ta} + r_H$  : the exponential growths of the TE and host populations lead the mean number of copies per genome to decrease towards 0.

We refer to this dynamics as a '*Demographic Dilution*' of TE ('DD') since the fast(er) growth of the host population dilutes the slow(er) growth of the TE population, which leads to a reduction of the mean number of copies per genome.

(3) when  $> r_{Ta} + r_H$  : elimination of TE and an exponential growth of the host population at its natural rate.

We refer to such dynamics as a '*Selective Purge*' of TE ('SP') since the elimination of TE is due to the death of the hosts that bear the higher number of TE copies.

- In the limit case ( $k \rightarrow \infty$ ), of a **random distribution of TE among hosts** described by a **Poisson law**, the system ODE2' reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \varphi T_a(t)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H + r_{Ta} - \varphi) T_a(t) - \varphi \frac{T_a^2(t)}{G(t)}$$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T_a = \frac{r_H}{\varphi} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T_a = 0 \text{ and } T_a = \frac{r_H + r_{Ta} - \varphi}{\varphi} G$$

Three of the dynamical outcomes of the general case above are then recovered:

(1) when  $\varphi < r_{Ta}$ : extinction of both the host and TE populations ('Co-Extinction')

(2) when  $r_{Ta} < \varphi < r_{Ta} + r_H$ : exponential growth of TE and exponential growth of the host population at a TE-reduced rate of increase.

However, the Bernouilli equation that predicts the dynamics of the mean number of TE per genome is then reduced to a basic linear equation (see APPENDIX 2):

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = (r_{Ta} - \varphi)\bar{T}(t)$$

Accordingly, there is no longer two sub-cases in condition (2); the exponential growths of the TE and host populations always lead the mean number of copies per genome to decrease towards 0, which we again refer to as a '*Demographic Dilution*'.

(3) when  $\varphi > r_{Ta} + r_H$ : elimination of all TE copies and an exponential growth of the host population at its natural rate, which we again refer to as a 'Selective Purge' of the TE.

### 2.1.2. Logistically regulated growth of the host population

In a logistically regulated host population,  $\alpha_H \neq 0$  and the complete forms of equations without silencing are only modified with respect to the TE distribution.

#### 2.1.2.1. Homogeneous TE distribution.

The system ODE1 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta}) T_a(t) - \varphi \frac{T_a^2(t)}{G(t)}$$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T_a = \frac{r_H - \alpha_H G}{\varphi} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T_a = 0 \text{ and } T_a = \frac{r_H - \alpha_H G + r_{Ta}}{\varphi} G$$

Since  $r_{T_a} > 0$ , the second T-null-isocline remains above the G-null isocline at all G.

As in the absence of regulation of the host demography, this leads to a unique dynamical outcome: a '*Co-Extinction*' (CoE).

#### 2.1.2.2. Heterogeneous TE distribution.

- In the case of an **over-dispersed TE distribution** described by a **Negative Binomial** law, the system ODE2 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{T_a} - \varphi) T_a(t) - \varphi \frac{k+1}{k} \frac{T_a^2(t)}{G(t)}$$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T_a = \frac{r_H - \alpha_H G}{\varphi} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T_a = 0 \text{ and } T_a = \frac{k}{k+1} \frac{r_H - \alpha_H G + r_{T_a} - \varphi}{\varphi} G$$

The second T-null-isocline no longer remains above the G-null isocline at all G.

At  $G=0$ , the slope of the G-null-isocline is  $\frac{r_H}{\varphi}$ , while those of the non trivial T-null-isocline is  $\frac{k}{k+1} \frac{r_H+r_{Ta}-\varphi}{\varphi}$ . Straightforward calculations then show that, at low G, the second T-null-isocline is above the G-null isocline if  $\varphi < r_{Ta} - \frac{r_H}{k}$ , and below the G-null isocline otherwise. In addition, the G-null-isocline crosses the horizontal axis at  $G = \frac{r_H}{\alpha_H}$ , while the non-trivial T-null-isocline crosses the same axis at  $G = \frac{r_H}{\alpha_H} + \frac{r_{Ta}-\varphi}{\alpha_H}$ . At large G, the second T-null-isocline is then above the G-null isocline if  $\varphi < r_{Ta}$  and below the G-null isocline otherwise.

Accordingly, the second T-null-isocline can be (1) above the G-null isocline at all G (if  $\varphi < r_{Ta} - \frac{r_H}{k}$ ), (2) below the G-null isocline at low G (when  $G < \frac{r_H-k(r_{Ta}-\varphi)}{\alpha_H}$ ), and above it at larger G values (if  $r_{Ta} - \frac{r_H}{k} < \varphi < r_{Ta}$ ), (3) below the G-null isocline at all G (if  $\varphi > r_{Ta}$ ).

This leads to three different dynamical outcomes:

(1) when  $\varphi < r_{Ta} - \frac{r_H}{k}$  : extinction of both the host and TE populations ('*Co-Extinction*')

(2) when  $r_{Ta} - \frac{r_H}{k} < \varphi < r_{Ta}$  : stable number of TE copies and a stable number of hosts.

We refer to this new situation as a '*Stable coexistence Equilibrium*' of hosts and their TEs ('SE').

Importantly, the Bernoulli equation that predicts the dynamics of the mean number of TE per genome takes the form (see APPENDIX 2) :

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_{Ta}\bar{T}(t) - \varphi\bar{T}(t) - \frac{\varphi}{k}\bar{T}^2(t)$$

and basic local stability analysis shows that, since  $\varphi < r_{Ta}$ , the only stable state of equilibrium is  $\bar{T}^* = \frac{k}{\varphi}(r_{Ta} - \varphi)$ .

(3) when  $\varphi > r_{Ta}$ : elimination of all TE copies and convergence of the host population towards its natural demographic state of equilibrium,  $G^* = \frac{r_H}{\alpha_H}$ . This corresponds to a 'selective purge' of TE ('SP').

- In the limit case ( $k \rightarrow \infty$ ), of a random distribution of TE among hosts described by a Poisson law, the system ODE2' reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi T_a(t)$$

$$\frac{dT_a(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_{Ta} - \varphi) T_a(t) - \varphi \frac{T_a^2(t)}{G(t)}$$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T_a = \frac{r_H - \alpha_H G}{\varphi} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T_a = 0 \text{ and } T_a = \frac{r_H - \alpha_H G + r_{Ta} - \varphi}{\varphi} G$$

Only two of the dynamical outcomes of the general case above are then recovered:

(1) when  $\varphi < r_{Ta}$ : extinction of both the host and TE populations ('Co-Extinction')

(2) when  $\varphi > r_{Ta}$ : elimination of all TE copies and convergence of the host population towards its natural demographic state of equilibrium,  $G^* = \frac{r_H}{\alpha_H}$  ('Selective purge').

**2.2. Models with silencing.** The models with silencing were derived from the systems of ordinary differential equations ODE3, ODE4 (and ODE4') built in APPENDIX 1, while setting  $p \neq 0$  since we considered the effects of TE on their hosts.

### 2.2.1. Exponential growth of the host population

We first considered an exponentially growing host population by setting  $\alpha_H = 0$ .

#### 2.2.1.1. Homogeneous TE distribution.

The system ODE3 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \varphi p_a T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H + r_T) T(t) - \varphi p_a \frac{T^2(t)}{G(t)}$$

where  $r_T = p_A \cdot r_{TA} - (1 - p_A) \cdot d_{TS}$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T = \frac{r_H}{\varphi p_a} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T_a = 0 \text{ and } T_a = \frac{r_H + r_T}{\varphi p_a} G$$

Because  $r_T$  is no longer always positive (as it was without silencing - see section 2.1.1.1.), the second T-null-isocline can be (1) above the G-null isocline at all G (if  $r_T > 0$ ), (2) below the G-null isocline and positive at all G (if  $0 > r_T > -r_H$ ), or 3) below the G-null isocline and negative at all G (if  $r_T < -r_H$ ).

This leads to four different dynamical outcomes:

(1) when  $r_T > 0$  : extinction of both the host and TE populations ('*Co-Extinction*')

(2) when  $-r_H < r_T < 0$  : exponential growth of TE and exponential growth of the host population at a TE-reduced rate of increase.

Importantly, in such case, the Bernouilli equation that predicts the dynamics of the mean number of TE per genome takes the linear form (see APPENDIX 2):



$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = r_T \bar{T}(t)$$

The exponential growths of the TE and host populations thus lead the mean number of copies per genome to decrease towards 0, i.e. a '*Demographic Dilution*' of TE.

(3) when  $r_T < -r_H$ : extinction of TE and an exponential growth of the host population at its natural rate.

We refer to this situation as TE '*intrinsic extinction*' ('IE') since the elimination of TE is due to a too high rate of silencing that take a high fraction of the TE population into a dormant stage where copies can only be deleted and do not transpose anymore.

#### 2.2.1.2. Heterogeneous TE distribution.

- In the case of an **over-dispersed TE distribution** described by a **Negative Binomial** law, the system ODE4 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \varphi p_a T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H + r_T) T(t) - \varphi \left[ T(t) + p_a \frac{k+1}{k} \frac{T^2(t)}{G(t)} \right]$$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T = \frac{r_H}{\varphi p_a} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T = 0 \text{ and } T = \frac{k}{k+1} \frac{r_H + r_T - \varphi}{\varphi p_a} G$$

The second T-null-isocline can be (1) either above the G-null isocline at all G (if  $\varphi < r_T - \frac{r_H}{k}$ ), (2) below the G-null isocline and positive at all G (if  $r_T - \frac{r_H}{k} < \varphi < r_T + r_H$ ), or 3) below the G-null isocline and negative at all G (if  $\varphi > r_T + r_H$ ).

This leads to four different dynamical outcomes:

(1) when  $\varphi < r_T - \frac{r_H}{k}$  : extinction of both the host and TE populations, i.e., a '*Co-Extinction*'.

(2) when  $r_T - \frac{r_H}{k} < \varphi < r_T + r_H$  : exponential growth of TE and exponential growth of the host population at a TE-reduced rate of increase.

The Bernoulli equation that predicts the dynamics of the mean number of TE per genome then takes the form (see APPENDIX 2):

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = (r_T - \varphi)\bar{T}(t) - \frac{p_a \varphi}{k} \bar{T}^2(t)$$

Basic local stability analysis shows that this equation has two states of equilibrium:

$\bar{T}^* = 0$  that is stable if  $\varphi > r_T$ , and

$\bar{T}^* = \frac{k}{p_a \varphi} (r_T - \varphi)$  that is positive and stable if  $\varphi < r_T$

There are thus two sub-cases:

(2-i) when  $r_T - \frac{r_H}{k} < \varphi < r_T$  : the exponential growths of TE and host populations lead to a stable mean number of copies per genome  $\bar{T}^* = \frac{k}{p_a \varphi} (r_T - \varphi)$ , i.e. a TE '*Stable Growth*' ('SG').

(2-ii) when  $r_T < \varphi < r_T + r_H$  : the exponential growths of the TE and host populations lead the mean number of copies per genome to decrease towards 0, i.e. a '*Demographic Dilution*' of TE ('DD').

(3) when  $\varphi > r_T + r_H$  : elimination of TE and an exponential growth of the host population at its natural rate, i.e. a '*Selective Purge*' of TE ('SP').

- In the limit case ( $k \rightarrow \infty$ ), of a **random distribution of TE among hosts** described by a **Poisson law**, the system ODE4' reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \varphi p_a T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H + r_T) T(t) - \varphi \left[ T(t) + p_a \frac{T^2(t)}{G(t)} \right]$$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T = \frac{r_H}{\varphi p_a} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T = 0 \text{ and } T = \frac{r_H + r_T - \varphi}{\varphi p_a} G$$

Three of the dynamical outcomes of the general case above are then recovered:

(1) when  $\varphi < r_T$  : extinction of both the host and TE populations ('Co-Extinction')

(2) when  $r_T < \varphi < r_T + r_H$ : exponential growth of TE and exponential growth of the host population at a TE-reduced rate of increase.

However, the Bernoulli equation that predicts the dynamics of the mean number of TE per genome is then reduced to a basic linear equation (see APPENDIX 2):

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = (r_T - \varphi)\bar{T}(t)$$

Accordingly, there is no longer two sub-cases in condition (2); the exponential growths of the TE and host populations always lead the mean number of copies per genome to decrease towards 0, which we again refer to as a '*Demographic Dilution*' (DD).

(3) when  $\varphi > r_T + r_H$ : elimination of all TE copies and an exponential growth of the host population at its natural rate, which we again refer to as a '*Selective Purge*' of the TE.

## 2.2.2. Logistically regulated growth of the host population

### 2.2.2.1. Homogeneous TE distribution.

The system ODE3 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi p_a T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t) - \varphi p_a \frac{T^2(t)}{G(t)}$$

where  $r_T = p_A \cdot r_{T_A} - (1 - p_A) \cdot d_{T_S}$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T = \frac{r_H - \alpha_H G}{\varphi p_a} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T = 0 \text{ and } T = \frac{r_H - \alpha_H G + r_T}{\varphi p_a} G$$

Because  $r_T$  is no longer always positive (as it was without silencing - see section 2.1.2.1.), the second T-null-isocline can be (1) above the G-null isocline at all G (if  $r_T > 0$ ), (2) below the G-null isocline and positive at low G values ( $G <$

$\frac{r_H+r_T}{\alpha_H}$  ) (if  $0 > r_T > -r_H$ ), or 3) below the G-null isocline and negative at all G (if  $r_T < -r_H$ ).

This leads to three different dynamical outcomes:

(1) when  $r_T > 0$  : extinction of both the host and TE populations ('*Co-Extinction*').

(2) when  $0 > r_T > -r_H$  : elimination of all TE copies and convergence of the host population towards its natural demographic state of equilibrium,  $G^* = \frac{r_H}{\alpha_H}$  ('*Selective Purge*').

(3) when  $r_T < -r_H$ : extinction of TE and an exponential growth of the host population at its natural rate. This correspond to an '*intrinsic extinction*' ('IE') since the elimination of TE is due to a too high rate of silencing that take a high fraction of the TE population into a dormant stage where copies can only be deleted and do not transpose anymore.

#### 2.2.2.2. Heterogeneous TE distribution.

- In the case of an **over-dispersed TE distribution** described by a **Negative Binomial** law, the system ODE4 reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi p_a T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t) - \varphi \left[ T(t) + p_a \frac{k+1}{k} \frac{T^2(t)}{G(t)} \right]$$

where  $r_T = p_A \cdot r_{T_A} - (1 - p_A) \cdot d_{T_S}$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T = \frac{r_H - \alpha_H G}{\varphi p_a} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T = 0 \text{ and } T = \frac{k}{k+1} \frac{r_H - \alpha_H G + r_T - \varphi}{\varphi p_a} G$$

At  $G=0$ , the slope of the G-null-isocline is  $\frac{r_H}{\varphi p_a}$ , while those of the non trivial T-null-isocline is  $\frac{k}{k+1} \frac{r_H + r_T - \varphi}{\varphi p_a}$ . Straightforward calculations show that, at low G, the second T-null-isocline is above the G-null isocline if  $\varphi < r_T - \frac{r_H}{k}$ , and below the G-null isocline otherwise. In addition, the G-null-isocline crosses the horizontal axis at  $G = \frac{r_H}{\alpha_H}$ , while the non-trivial T-null-isocline crosses the same axis at  $G = \frac{r_H}{\alpha_H} + \frac{r_T - \varphi}{\alpha_H}$ . At large G, the second T-null-isocline is then above the G-null isocline if  $\varphi < r_T$  and below the G-null isocline otherwise.

Accordingly, the second T-null-isocline can be (1) above the G-null isocline at all G (if  $\varphi < r_T - \frac{r_H}{k}$ ), (2) below the G-null isocline at low G, more specifically when  $G < \frac{r_H - k(r_T - \varphi)}{\alpha_H}$ , and above it at larger G values (if  $r_T - \frac{r_H}{k} < \varphi < r_T$ ), (3) or below the G-null isocline at all G (if  $\varphi > r_T$ ).

This leads to three different dynamical outcomes:

(1) when  $\varphi < r_T - \frac{r_H}{k}$ : extinction of both the host and TE populations ('Co-Extinction').

(2) when  $r_T - \frac{r_H}{k} < \varphi < r_T$ : stable number of TE copies and a stable number of hosts, which we refer to as a '*Stable coexistence Equilibrium*' of hosts and their TEs ('SE').

The Bernoulli equation that predicts the dynamics of the mean number of TE per genome then takes the form (see APPENDIX 2) :

$$\frac{d\bar{T}(t)}{dt} = (r_T - \varphi)\bar{T}(t) - \frac{\varphi p_a}{k}\bar{T}^2(t)$$

and basic local stability analysis shows that, since  $\varphi < r_T$ , the only stable state of equilibrium is  $\bar{T}^* = \frac{k}{\varphi p_a}(r_T - \varphi)$ .

(3) when  $\varphi > r_T$ : elimination of all TE copies and convergence of the host population towards its natural demographic state of equilibrium,  $G^* = \frac{r_H}{\alpha_H}$ , i.e. a '*Selective Purge*' of TE ('SP').

- In the limit case ( $k \rightarrow \infty$ ), of a **random distribution of TE among hosts** described by a **Poisson law**, the system ODE4' reduces to:

$$\frac{dG(t)}{dt} = r_H G(t) - \alpha_H G^2(t) - \varphi p_a T(t)$$



$$\frac{dT(t)}{dt} = (r_H - \alpha_H G(t) + r_T) T(t) - \varphi \left[ T(t) + p_a \frac{T^2(t)}{G(t)} \right]$$

where  $r_T = p_A \cdot r_{T_A} - (1 - p_A) \cdot d_{T_S}$

The *null-isoclines* of this model are:

$$\text{G-null-isocline : } T = \frac{r_H - \alpha_H G}{\varphi p_a} G$$

$$\text{T-null-isoclines : } T = 0 \text{ and } T = \frac{r_H - \alpha_H G + r_T - \varphi}{\varphi p_a} G$$

Only two of the dynamical outcomes of the general case above are then recovered:

(1) when  $< r_T$  : extinction of both the host and TE populations ('*Co-Existence*').

(2) when  $> r_T$  : elimination of all TE copies and convergence of the host population towards its natural demographic state of equilibrium,  $G^* = \frac{r_H}{\alpha_H}$ , i.e. a '*Selective Purge*' of TE ('SP').

## Chapitre 4 - Discussion

Les chapitres 2 et 3 de cette thèse ont été dédiés à la modélisation des dynamiques de transmission des parasites sensu stricto et des éléments transposables considérés comme parasites des génomes. Dans les deux cas la modélisation a été faite à l'aide de modèles à compartiments, ce qui illustre la présentation faite dans la partie introductive, de leur grande flexibilité et de leur intérêt pour la modélisation en biologie, notamment pour les études théoriques de la transmission de parasites.

Le chapitre 2 a été consacré à la compréhension de la transmission du micro-parasite *T. cruzi* dans des villages ruraux de la péninsule du Yucatán (Mexique) et il pose la question de l'impact de la communauté d'hôtes domestiques et synanthropiques sur l'incidence de la maladie chez les humains. La démarche proposée a consisté à construire un modèle à compartiments capable de reproduire les infections observées chez les vecteurs et les hôtes sur la base d'estimations de paramètres. Ces estimations ont été en partie obtenues par l'ajustement du modèle à des données issues de suivis de ces populations en milieu naturel et pour la détermination des préférences alimentaires des vecteurs par analyse génomique des contenus stomachaux des vecteurs. Cette approche a été rendu possible à la fois car les populations de vecteurs sont étudiées dans ces villages depuis plus de 15 ans et car la maladie est endémique en Amérique latine depuis l'arrivée de l'homme au néolithique (Aufderheide *et al.*, 2004) ce qui a permis d'assimiler les niveaux d'équilibre du modèle à l'état observé du système. Cette première étape a permis d'obtenir les équations paramétrées du modèle, il a ensuite été possible de montrer par des analyses de sensibilité que les chiens étaient l'espèce qui amplifiait le plus le risque de transmission de *T. cruzi* à l'homme tandis que la présence d'hôtes aviaires la limitait et ceci bien que ces derniers contribuent à faire augmenter la taille de la population de vecteurs. Le modèle mathématique montre pour la première fois dans ce système biologique un effet de dilution associé aux hôtes aviaires, ainsi que la possibilité de réduire la transmission à l'homme par modification de la composition de la communauté

d'hôtes domestiques. Le modèle développé ici est donc un très bon exemple d'outil d'intégration de données collectées sur un système particulier dans un cadre épidémiologique standard né de l'utilisation des modèles à compartiments.

Le chapitre 3 présente lui un modèle développé pour aider à comprendre la dynamique des éléments transposables. Le point de départ de ce travail est une question en apparence assez simple : la quantité de retro-transposons présents au sein des génomes d'espèces asexuées peut-elle être stable ? La démarche adoptée a consisté à construire un modèle général, sur la base de descriptions simples des principaux processus génomiques (transposition-délétion-silencing-activation) et démographiques (reproduction-mortalité) mis en jeu. Ceci nous a conduit à adapter un type de modèle à compartiments généralement utilisé pour décrire la transmission de macro-parasites (voir parties 1.2.2, 1.2.3). Le choix de descriptions simples et générales a permis un traitement analytique conduisant à des formules explicitant la façon dont ces processus peuvent se combiner pour déterminer la dynamique de retro-transposons 'neutres' ou ayant des effets délétères sur leurs hôtes. Le résultat principal est que la quantité de retro-transposons délétères peut effectivement atteindre un niveau d'équilibre stable, ce qui contraste fortement avec les prédictions antérieures qui prévoyaient que ceux-ci devaient être purgés par sélection ou croître de façon exponentielle et entraîner la disparition de l'espèce hôte. Cette stabilisation requiert une distribution hétérogène des éléments entre lignées et elle est facilitée par un rapide turn-over des populations hôtes. Le travail effectué dans cette partie illustre la façon dont des modèles conceptuels permettent de construire une théorie servant de support à la réflexion.

Les modèles présentés dans ces deux chapitres constituent donc des exemples d'utilisation des catégories 'micro' et 'macro' de modèles à compartiments développées en épidémiologie (voir parties 1.2.2 et 1.2.3). L'écart entre les thématiques abordées met bien en valeur la généralité, déjà présentée en introduction, de cette famille de modèles mathématiques et leur potentiel pour

l'étude de dynamiques d'infection qui dépasse ici le cadre épidémiologique standard pour s'appliquer à des 'parasites génomiques'.

Ces deux projets réalisés pendant ma thèse correspondent en outre à deux grands objectifs de la modélisation en biologie; l'intégration de données pour reproduire et anticiper la dynamique d'un système particulier et la prospective conceptuelle sur une problématique d'ordre générale. La première de ces approches permet en effet d'intégrer des informations quantitatives sur des processus étudiés expérimentalement afin de reproduire des phénomènes observés et disposer ensuite d'un outil prédictif permettant d'anticiper la réponse du système à diverses perturbations (Hamada & Takasu, 2019 ; Hara & Iwasa, 2019 ; Wang & Wu, 2019). Bien que ce type de modèle apporte indéniablement à la connaissance des systèmes étudiés et ait un intérêt évident en santé publique comme dans d'autres domaines de la biologie (Cohen, 2004), il trouve évidemment ses limites dans la généralisation qui peut être faite des résultats obtenus. Dans le cas présenté au chapitre 2, il est objectivement difficile d'affirmer que les effets attendus des modifications de la communauté d'hôtes seraient les mêmes dans un contexte différent - qu'il s'agisse d'une structure alternative (*e. g.* existence d'un autre type d'hôte) ou de valeurs sensiblement différentes de paramètres (*e. g.* remplacement d'une espèce de rongeur par une autre). Seule la comparaison avec les prédictions d'un modèle construit au travers d'une démarche similaire sur un autre système permettrait d'établir ces comparaisons. L'usage d'un cadre mathématique commun, tel que les modèles à compartiments de type *SI* (et leurs variantes, voir partie 1.2.2), serait alors évidemment un élément grandement facilitateur. A l'inverse, l'approche théorique adoptée dans le chapitre 3 n'est développée à partir d'aucun système biologique particulier. Elle est mise en place pour répondre à une question générale qui se pose pour différentes espèces ou populations. L'objectif de l'analyse n'est alors pas de paramétrer le modèle afin qu'il reproduise une dynamique observée mais d'identifier les conditions dans lesquels différentes dynamiques peuvent émerger au travers de traitements analytiques tels que les analyses de stabilité réalisées. Les paramètres sont alors des termes algébriques en fonction desquels sont identifiées ces conditions. Cette

deuxième approche permet d'anticiper la dynamique de systèmes pour lesquels les données expérimentales sont particulièrement complexes à obtenir. Elle peut ainsi contribuer à étayer quantitativement des hypothèses proposées pour expliquer un phénomène observé, ici la persistance d'éléments transposable dans les génomes. Le danger est d'utiliser de telles prédictions dans des cas où le modèle ne s'applique pas. La portée des prédictions proposées est en effet directement liée aux hypothèses réalisées lors de la construction du modèle, par exemple ici la reproduction asexuée de l'espèce 'hôte'. Autrement dit, il ne faut jamais perdre de vue que si une approche théorique se veut générale, elle ne peut le plus souvent pas être universelle.

A la suite de ces quelques lignes me permettant de positionner mes deux projets dans le contexte général de la modélisation en biologie, j'ai souhaité discuter chacune des problématiques biologiques auxquelles ils correspondaient. Mon idée était de voir comment chacune de ces expériences pourraient être prolongées indépendamment et/ou en s'enrichissant l'une de l'autre. Pour cela, j'ai fait le choix de les aborder sous un angle qui m'intéresse particulièrement, à savoir le rôle de la diversité d'hôtes dans les dynamiques de transmission. Cette question se pose naturellement dans le cas de la transmission de *T. cruzi* compte tenu du vaste spectre d'hôtes du parasite (Georgieva *et al.*, 2017) et de ses vecteurs qui sont des hématophages généralistes (Jansen *et al.*, 2018). Cette dimension est en générale moins présente dans les travaux théoriques concernant les éléments transposables bien qu'il existe des échanges de matériel génétique entre espèces par l'intermédiaire, entre autres, de transferts horizontaux (Gilbert *et al.*, 2010 ; Schaack *et al.*, 2010 ; El Baidouri *et al.*, 2014). Je propose donc de discuter tout d'abord la modélisation de la transmission de *T. cruzi* au sein du milieu sylvestre qui en constitue le principal réservoir et dans lequel la diversité d'hôtes est supérieure à ce qui était envisagée au chapitre 3. Je discuterai ensuite des possibilités de modéliser les transferts horizontaux des éléments transposables au sein de systèmes multi-hôtes. Finalement, la prise en compte d'une diversité plus importante d'hôtes dans les modèles mathématiques nous amenant à accroître la

complexité des modèles, je ponctuerai cette thèse par une conclusion sur la modélisation des systèmes complexes.

#### 4.1. Quel est l'impact de la biodiversité d'hôtes dans la transmission sylvestre de *T. cruzi* ?

La principale raison pour laquelle il est naturel de s'intéresser à la transmission de *T. cruzi* au sein de la zone sylvestre est qu'il s'agit de l'habitat où le parasite est présent depuis des millions d'années. Les hôtes qui le peuplent constituent à l'évidence le plus important réservoir de parasites à partir duquel la majorité des vecteurs s'infectent. Ceci est particulièrement vrai dans la zone étudiée puisque l'espèce de vecteurs, *T. dimidiata*, est une espèce sylvestre et non domiciliée comme dans d'autres régions d'Amérique Latine (Waleckx *et al.*, 2015). Il a ainsi été estimé que les individus vecteurs responsables de la transmission intra-domiciliaire sont pour 50% issus des péri-domiciles et pour 50% depuis des ces zones sylvestre (Barbu *et al.*, 2010). C'est pourquoi le modèle présenté au chapitre 2 inclut un flux constant d'immigration de triatomines supposées s'infecter à l'extérieur du système 'village' modélisé. Autrement dit, la transmission en milieu sylvestre est celle qui déterminait implicitement la proportion d'immigrants infectés dans notre étude. Réfléchir à cette transmission et à sa modélisation est donc la suite logique du travail réalisé pendant mon doctorat d'autant que ceci permettrait de fournir des éléments complémentaires à la question de l'impact de la biodiversité sur la transmission de *T. cruzi*. Répondre à cette question est important dans un contexte où l'on cherche à déterminer les services rendus par la biodiversité et l'effet de son érosion sur la santé des populations (Aerts *et al.*, 2018 ; Ostfeld & LoGuidice, 2003). Le passage d'une communauté d'hôtes domestiques et synanthropes, telle qu'envisagée au chapitre 2, à une communauté d'hôtes sylvestres accroît évidemment la complexité du problème et on peut donc s'interroger sur le rôle que la modélisation peut y jouer et la façon dont tenir compte de cette complexité.

Je propose tout d'abord de présenter les résultats des études ayant cherché à déterminer *in situ* les effets de la biodiversité sur la transmission de *T. cruzi* afin 1) d'en extraire les processus biologiques par lesquels peut se faire cette modulation de la transmission du parasite ; 2) les comparer à mes propres résultats sur rôle de la communauté d'hôtes synanthropiques et domestiques (4.1.1) ; 3) d'en envisager la modélisation (4.1.2).

#### 4.1.1. Des études de cas sur la transmission de *T. cruzi* en milieu sylvestre.

Comme nous l'avons brièvement présenté au chapitre 2, il existe *à priori* trois possibilités ; la biodiversité peut diluer, amplifier ou n'avoir aucun effet détecté sur la transmission d'un parasite. Dans le cas de la maladie de Chagas, une étude a montré un effet de dilution alors que deux autres ont conclu à une absence d'effet. Le peu de travaux expérimentaux sur la problématique me permet donc d'en faire une analyse exhaustive et de présenter aussi la seule étude de modélisation de la transmission de *T. cruzi* dans le milieu sylvestre.

##### 4.1.1.1. Effet de dilution de *T. cruzi* par la diversité de ses hôtes.

La première possibilité est donc que la biodiversité dilue la transmission du parasite. Un tel effet de 'dilution' se met en place lorsqu'un enrichissement de la diversité de la communauté se traduit par une augmentation de la représentation en hôtes non (ou faiblement) compétents dans le réseau de transmission (Keesing *et al.*, 2006). Lorsque cet effet est démontré, il constitue un argument important pour mettre en avant le rôle positif que la biodiversité peut rendre pour la protection de la santé des populations humaines, ce qui constitue un des services écosystémiques intervenant dans l'évaluation des politiques de préservation de cette biodiversité (Fosse, 2018).

Gottdenker *et al.* (2012). La première étude montrant un effet de dilution s'est intéressé au lien entre l'anthropisation des paysages et la prévalence

d'infection de triatomines de l'espèce *Rhodnius pallescences* qui est un vecteur typiquement sylvestre (Waleckx *et al.*, 2015). Cette étude, réalisée dans l'aire du canal de Panama, s'intéresse aux variations des taux d'infection des triatomines provenant de 32 sites classés dans 5 groupes selon leur niveau d'anthropisation (forêt continue, forêt fragmentée, forêt intermédiaire, pâturage et peridomicile). Les mesures des taux d'infections sont accompagnées de l'identification des repas sanguins des triatomines afin de déterminer la richesse en espèces d'hôtes de chacun des milieux. La biodiversité n'est donc pas mesurée directement sur la communauté d'hôtes mais par la diversité de repas sanguins. Pour chaque site les auteurs calculent alors d'une part la moyenne pondérée des taux intrinsèques de croissance des espèces de mammifères identifiées dans les repas sanguins ( $r_{max}$ ) ainsi que d'autres indices de diversité et de similarité entre sites. Les prévalences d'infection des triatomines sont alors mises en relation avec ces variables par un arbre de régression dans lequel on trouve deux résultats interprétés comme un effet de dilution. D'une part les sites pour lesquels les valeurs de  $r_{max}$  sont les plus grandes ( $\geq 0,35$ ) sont associées à une prévalence prédite supérieure (0,79) par rapport aux autres sites (0,52). D'autre part, parmi les sites pour lesquels les valeurs de  $r_{max}$  sont les plus faibles, ce sont ceux dont les niveaux de diversité spécifique sont les plus élevés ( $\geq 0,51$ ) où les prévalences d'infection sont les plus faibles (0,38 – 0,57 *vs.* 0,78).

L'explication donnée par les auteurs pour expliquer l'effet de dilution est qu'il résulte d'un changement dans la communauté d'hôtes marqué par l'accroissement de la population d'opossums dans le milieu le plus anthropisé, lesquels sont connues pour être les un des principaux réservoirs de *T. cruzi* (Zeledón *et al.*, 1970; Ruiz-Pina & Cruz-Reyes, 2002; Tamay-Segovia *et al.*, 2017). Ces résultats vont dans le sens de l'hypothèse généralement mise en avant pour expliquer l'effet de dilution, à savoir que les espèces avec une espérance de vie courte et un taux de croissance intrinsèque haut participent de façon plus importante à la transmission en raison d'une moindre acquisition d'immunité que pour les espèces avec des espérances de vie plus longues (Lee, 2006). Dans le cas particulier des



opossums, il est en outre possible que leur taux d'infection augmente par transmission directe via les glandes anales (Carreira *et al.*, 2001).

Les résultats de notre modèle, eux, ne confirment pas cette hypothèse. Au sein du réseau de transmission mis en évidence par l'analyse de repas sanguins, les souris sont les hôtes compétents ayant la plus faible espérance de vie et le plus haut taux de croissance. Bien que les différences avec l'espèce la plus ressemblante, à savoir le chat, soient grandes ; durée de vie de 50% inférieure et taux de croissance 16 fois supérieurs, les souris ont le moins d'impact sur la transmission dans l'ensemble du réseau. Si l'on s'intéresse uniquement à l'incidence chez l'homme, la suppression complète des souris du système entraînerait une réduction de l'incidence de la maladie d'à peine 1,5 %. Ce résultat est d'autant plus frappant que la probabilité d'infection lors d'une piqûre par un vecteur infecté est plus élevée pour cette espèce que pour l'ensemble des autres espèces. L'explication est néanmoins assez simple ; dans le réseau de transmission tel qu'il a été identifié, les souris, bien que présentes, constituent une ressource alimentaire extrêmement secondaire pour les triatomines qui ne prennent que 2,3% de leurs repas sanguins sur cette espèce. Les préférences alimentaires du vecteur sont donc un déterminant essentiel du poids de cette espèce dans le réseau de transmission. Elles limitent ici considérablement la transmission alors que l'ensemble des autres facteurs sont tels que les souris devraient *à priori* constituer une espèce clé de ce réseau. Au contraire, dans le système étudié, les principaux effets de réduction de la transmission sont induits par la diminution de l'abondance des chiens, l'accroissement de l'abondance des oiseaux, et toutes les combinaisons de ces deux changements. L'effet particulièrement élevé des variations de présence des chiens s'explique là encore par la forte préférence des vecteurs pour cette espèce d'hôtes, mais elle ne constitue pas un effet de dilution. L'effet de dilution que nous avons observé est lié à la présence d'hôtes aviaires non compétents qui réduisent la présence de *T. cruzi* dans l'ensemble du système bien qu'ils contribuent à l'augmentation de la taille de la population de vecteurs, tout en étant moins infectés.

Une autre hypothèse évoquée dans l'article de Gottdenker *et al.* (2012) pour expliquer à la modulation de la transmission par la communauté d'hôtes est liée à la dispersion spatiale des espèces et aux habitats où elles nichent ou séjournent. Par exemple, l'habitat principal de *R. pallescences* est une espèce de palmiers (*Attalea butyracea*) qui est également la niche de nombreuses espèces de mammifères, oiseaux, reptiles et amphibiens (Teixeira *et al.*, 2001). La modification de la co-distribution des espèces d'hôtes et des vecteurs constituant le réseau peut donc ainsi être un facteur modulant la transmission de *T. cruzi* et conduisant indirectement à des effets d'amplification ou de dilution.

Dans le modèle proposé au chapitre 2, le village est représenté comme un seul milieu (implicitement) homogène. Les taux de contacts entre les vecteurs et les différentes espèces hôtes ne sont modulés que par l'abondance de ces dernières dans l'ensemble du village et par les préférences alimentaires qui y sont observées. Les différences qui existent vraisemblablement entre (micro)habitats à l'intérieur de cet ensemble sont donc considérées de manière implicite au travers de la mesure des préférences alimentaires. Comme cette espèce de vecteurs circule de façon importante à l'intérieur des villages (Ramirez-Sierra *et al.*, 2010 ; Barbu *et al.*, 2010, 2011), il est très probable que les repas sanguins mesurés représentent déjà un échantillonnage représentatif de ces micro-habitats, même si ceci n'a pas encore été démontré. Cette question se pose évidemment de façon plus importante avec la prise en compte de l'habitat sylvestre qui correspond à une communauté d'hôtes très différente de ce qui est globalement observée dans un village. Comme mentionné en introduction de la partie 4.1, ceci est particulièrement pertinent pour les espèces dites non-domiciliées telles que *T. dimidiata* sur laquelle j'ai travaillé.

Erazo *et al.* (2017). L'unique modèle essayant de comprendre le rôle que pourrait jouer la 'diversité' sylvestre dans la transmission de *T. cruzi* est proposé par Erazo *et al.* (2017) et il s'appuie sur le travail de Gottdenker *et al.* (2012) discuté ci-dessus. Il est intéressant dans le contexte de cette thèse car il s'agit d'un

modèle dynamique assez similaire à ce que j'ai présenté au chapitre 2 puisque la transmission de *T. cruzi* y est également modélisée avec un modèle *SI*. Ce modèle est constitué de 5 équations différentielles ordinaires décrivant la dynamique des vecteurs susceptibles et infectés, et d'un hôte 'moyen' qui peut être susceptible, infecté en phase aiguë ou infecté en phase chronique. Ce modèle est appliqué pour chacun des milieux étudiés par Gottdenker *et al.* (2012) en modifiant les caractéristiques de l'hôte 'moyen'. Cet hôte représente une moyenne entre deux grandes types d'espèces ; les stratégies 'r', à taux de naissance et à taux de passage à l'état chronique élevés, et les stratégies 'K' pour lesquelles ces taux sont faibles. Les proportions de ces deux espèces varient selon le degré d'anthropisation des milieux. Les paramètres moyens calculés par milieu servent ensuite pour générer 1000 communautés fictives d'hôtes pour chaque habitat au sein desquelles évaluer la transmission *T. cruzi*. La conclusion générale de cette étude est que les milieux anthropisés où les stratégies 'r' sont plus abondantes sont ceux où la transmission de *T. cruzi* est la plus importante. Bien que ces tendances générales soient intéressantes, les capacités du modèle à reproduire les prévalences observées sont assez faibles ; les écarts entre observation et prédictions étant de l'ordre de 23 à 40 %. De même, les prédictions du modèle ne permettent pas de reproduire l'augmentation non-monotone de l'infection avec le niveau d'anthropisation qui est observée sur le terrain. Les auteurs suggèrent que ces écarts soient dus à la non prise en compte de voies de transmission alternatives telle que la transmission directe entre hôtes, par exemple par l'intermédiaire des glandes anales chez les opossums.

On peut aussi penser que la stratégie adoptée pour réduire la complexité du système qui consiste à considérer un seul hôte 'moyen' peut avoir d'importantes limitations. Il semble en effet très improbable que les prédictions produites sur un hôte moyen soient équivalentes à celles qui seraient obtenues avec l'ensemble des hôtes à partir desquels sont calculés les moyennes. D'une part car les fonctions décrivant la démographie et la transmission sont non-linéaires. Or pour des fonctions non-linéaires, en règle générale, l'image de la moyenne des antécédents ( $f(E(X))$ ) et la moyenne des images ( $E(f(X))$ ) sont différentes.

L'approche consistant à moyenner les caractéristiques des hôtes introduit donc très certainement des biais dont il n'est pas possible d'évaluer la portée exacte sans étude spécifiquement dédiée. D'autre part car ceci occulte complètement le rôle des préférences alimentaires des vecteurs qui, comme ceci a été montré au chapitre 2, peuvent jouer un rôle déterminant dans le poids des espèces au sein du réseau de transmission. Finalement cette approche ne permet pas la prise en compte d'espèces non-compétentes, telles que les espèces aviaires pour *T. cruzi*, dont on a également vue qu'elles pouvaient être déterminantes, au moins dans le système biologique étudié au chapitre 2. Dans ce sens, on serait donc tenté de dire que pour étudier les effets de la biodiversité sur la transmission de ce parasite, il faut au minimum une séparation entre hôtes compétents et non compétents.

#### 4.1.1.2. Absence d'effet apparent de la biodiversité sur la transmission de *T. cruzi*

Une seconde possibilité est qu'aucun effet de la biodiversité sur la transmission ne soit mis en évidence. Cette absence d'effet peut avoir différentes causes qui sont en pratique difficiles à discerner; absence réelle d'effet, trop faibles variations de la biodiversité (ou de l'effet lui-même) à l'échelle spatiale de l'étude ou faiblesse de la stratégie d'échantillonnage.

López-Cancino *et al.* (2015). Cette étude menée dans l'état de Campeche au Mexique porte, tout comme les études précédentes, sur trois milieux caractéristiques ; sylvestre (conservé), écotone (agricole et pâturage) et domestique (village de 1074 habitants). Le vecteur impliqué dans la transmission est une autre espèce majeure de vecteurs non-domiciliés, *T. dimidiata*. Les auteurs ont collecté dans l'ensemble des milieux 417 mammifères terrestres et aériens appartenant à 23 espèces de sept familles pour lesquels ils ont testé la présence du parasite. La prévalence totale des hôtes est semblable dans le milieu sylvestre et dans l'écotone, et moindre dans l'environnement domestique.

Cependant, il n'existe pas de différence significative de la composition de la communauté d'hôtes ni entre habitats, ni entre saisons. Bien que cette étude ne permette pas de conclure à un effet de la biodiversité sur la transmission, elle montre qu'il peut y avoir des asymétries dans le rôle que jouent les espèces dans la transmission au sein des différents milieux. Ainsi les chauves-souris sont plus infectées dans le milieu sylvestre (22%) que dans l'écotone (6,4%), alors que c'est l'inverse pour les rongeurs (3,4% *vs.* 17%).

Ramsey *et al.* (2012). Une seconde étude a conduit à conclure à une absence d'effet de la diversité de petits mammifères dans la transmission de *T. cruzi*. Les auteurs ont ici mis en relation le taux d'infection des vecteurs avec cette diversité mesurée au sein de différents habitats de l'état de Morelos au Mexique. L'espèce de vecteurs, *T. pallidipennis*, diffère des précédentes car elle est capable d'établir des colonies dans l'habitat sylvestre et péri-domestique, mais également dans le milieu domestique (Enger *et al.*, 2004). Les auteurs ont capturé pendant les saisons sèches et humides et dans 3 milieux (sylvestre, écotone et domestique), 185 triatomines ainsi que des hôtes appartenant à douze espèces de chauves-souris (116 individus) et à sept espèces de rongeurs (314 individus). Aucun effet de la biodiversité n'a pu être mis en évidence car, tout comme dans l'étude de López-Cancino *et al.* (2015), la diversité de rongeurs ne varie pas significativement en fonction des habitats et des saisons. Là encore, même s'il n'existe pas d'effet global, l'étude montre d'autres variations intéressantes. Un premier résultat majeur concerne le régime alimentaire du vecteur qui varie de façon saisonnière et ceci concerne en particulier la place de l'homme dans cette alimentation ; il représente une source alimentaire plus importante pendant la saison sèche et ceci quelque soit l'habitat dans lequel sont collectés les vecteurs. Ceci suggère que le risque de transmission du parasite à l'homme varie au cours de l'année, tout comme nous avons démontrée qu'il variait pour des espèces non-domiciliées en Guyane française (Péneau *et al.*, 2016). Un second résultat confirme l'idée que le réseau de transmission, ou du moins la connectivité au sein du réseau, varie de façon saisonnière et ceci en raison de changements dans l'écologie d'une espèce clé d'hôtes. L'espèce de rongeurs, *Sigmodon hispidus*, est

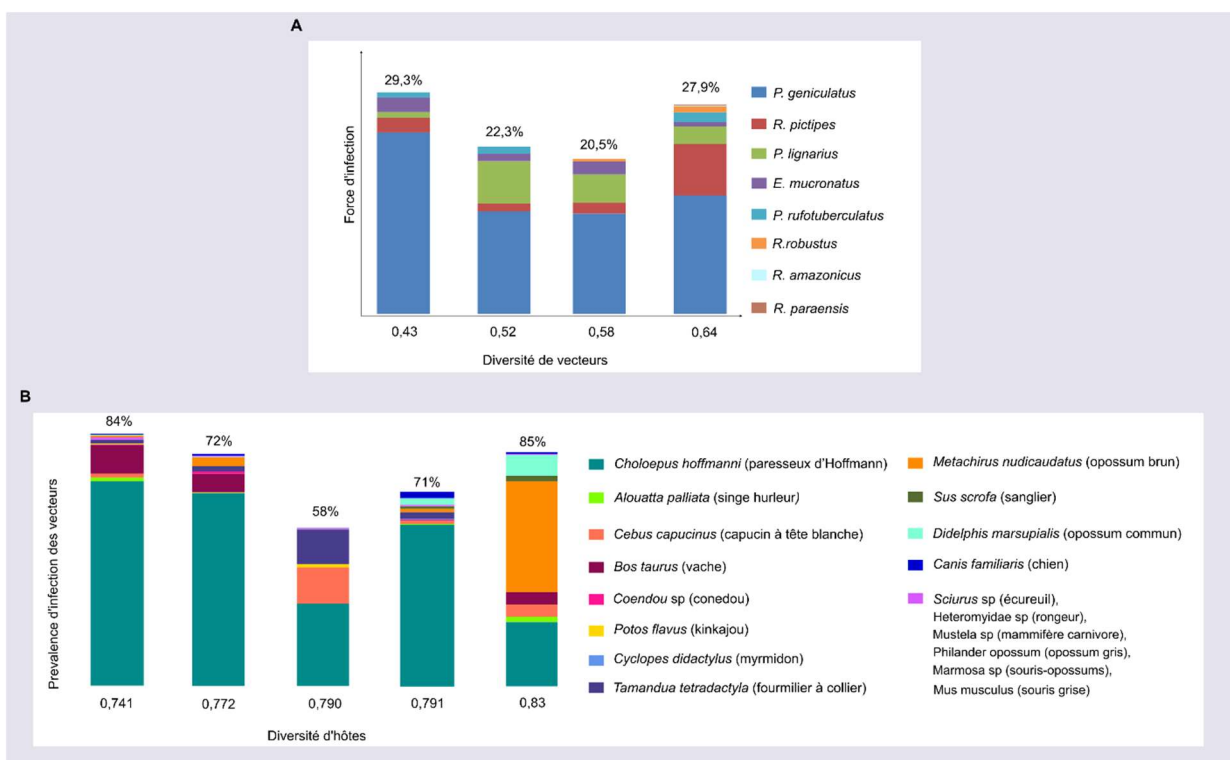
considérée comme une ‘peste’ agricole au Mexique car se nourrit de grains pendant la saison des pluies, mais elle se disperse également fortement au sein des différents milieux pendant la saison sèche. Or la prévalence d’infection de cette espèce peut atteindre 50%, notamment pendant la saison sèche dans le milieu domestique. Elle est donc un facteur de risque important pour l’homme en jouant un rôle clé dans la circulation du parasite entre les milieux. Finalement, il est intéressant de noter que les chauves-souris collectées ne sont jamais infectées, ce qui contraste fortement avec les résultats de Gottdenker *et al.* (2012) et suggère que le rôle d’une espèce donnée peut-être fortement contexte dépendent.

#### 4.1.1.3. *In medio stat sanitas ?*

Une alternative aux trois relations classiquement évoquées entre biodiversité et transmission de parasite infectieux (dilution, amplification, absence d’effet) est que la relation ne soit pas monotone et qu’il existe un niveau intermédiaire de diversité conduisant à un minimum (si la relation est concave) ou à un maximum (si la relation est convexe) de transmission.

Péneau *et al.* (2016). C’est précisément ce résultat qui a émergé de cette étude à laquelle j’ai participé sur la relation existant entre taux d’infection des vecteurs et biodiversité de ces mêmes vecteurs en Guyane française. Nous avons dans ce travail estimé les niveaux de biodiversité de triatomes collectées dans 4 grands milieux connus pour différer par leurs caractéristiques géomorphologiques, et simultanément mesuré les taux d’infection de ces vecteurs (*cf.* chapitre 2 et figure 2.3). Nous avons ainsi démontré l’existence d’un gradient de biodiversité de triatomes qui augmente lorsque l’on s’éloigne de la cote pour aller vers l’intérieur du continent. Le long de ce gradient apparaît une relation concave qui implique que les niveaux de biodiversité intermédiaires sont associés à de plus faibles risques intrinsèques de transmission de la maladie (figure 4.1. A).

Ré-analyse des données publiées. J'ai ré-analysé les informations présentées dans les articles de Gottdenker *et al.* (2012) et d'Erazo *et al.* (2017) afin de produire cette même relation, mais cette fois-ci en fonction de la biodiversité d'hôtes puisque dans ce système, *T. cruzi* n'est transmis que par une espèce de vecteurs. Les données sont ici re-transcrites à partir des figures, mais la relation obtenue est tout de même extrêmement intéressante à présenter puisque l'on obtient à nouveau une relation concave avec un risque minimum pour un niveau de biodiversité intermédiaire (figure 4.1.B).



**Figure 4.1. Relation entre la biodiversité de vecteurs et le risque de transmission.** **A.** Figure adaptée de Péneau *et al.* (2016). Les milieux sont classés par niveaux de diversité de vecteurs croissante. Le risque d'infection est mesuré par la force d'infection sur l'homme en Guyane Française. Dans l'ordre présenté les milieux sont ; NC (Chaîne du nord), CP (Plane de la Côte), IC (Chaine Inini-Camopi), CM (Massif Central). **B.** Les milieux sont classés par biodiversité d'hôtes croissante ; forêt intermédiaire, forêt fragmentée, forêt continue, pâturage et peridomicile. La mesure du risque est la prévalence d'infection chez les vecteurs. Dans les deux cas la mesure de biodiversité correspond à l'indice D de Simpson.

Il est intéressant de constater que pour les deux premières fois où cette relation est représentée, les résultats sont extrêmement similaires. Ceci ne signifie évidemment pas qu'il s'agit là d'une règle générale et encore moins qu'elle puisse avoir une cause unique. Dans le premier cas, l'analyse plus fine des données montre que les risques plus faibles dans les milieux CP et IC sont associés à une baisse de la prévalence dans l'espèce clé, *Panstrongylus geniculatus* (représenté en bleu dans la figure 4.1.A). Il est possible que la seconde relation soit également associée à une variation particulière au sein d'une espèce clé, mais nous n'avons pas pu le vérifier. Un travail intéressant pourrait donc être d'essayer d'identifier les conditions nécessaires à l'émergence de cette relation concave au travers d'une approche théorique générale comme celle présentée dans le chapitre 3. On pourrait ainsi réaliser une analyse prospective pour identifier les paramètres (ou vraisemblablement leurs combinaisons) qui déterminent la nature de la relation, en particulier ceux qui influencent le niveau de concavité, et qui pourraient la transformer en relation convexe. Un point particulièrement important à élucider serait alors de savoir si ces relations ne peuvent être générées que par l'existence d'une espèce clé (un déterminant unique) ou si elles peuvent aussi résulter de variations de l'ensemble de la communauté le long des gradients de diversité.

Je vais maintenant envisager plus spécifiquement la façon dont l'approche proposée au chapitre 2 pourrait être mobilisée pour comprendre la transmission en milieu sylvestre.

#### 4.1.2. Extension du modèle au milieu sylvestre

La section 4.1.1. a permis d'identifier les principaux éléments mis en avant dans les études existantes de la transmission de *T. cruzi* dans le milieu sylvestre. Il apparaît clairement que l'existence d'effets d'amplification ou de dilution ne doit pas dépendre uniquement du nombre d'espèces présentes et de leurs abondances relatives, mais également de l'histoire de vie des différentes espèces d'hôtes occupant ce milieu. Bien évidemment, la démographie de la population de vecteurs au sein de cet habitat ainsi que leurs préférences alimentaires doivent également



influencer la transmission du parasite et la relation entre cette transmission et la biodiversité. Finalement, la transmission de *T. cruzi* doit directement dépendre des capacités du parasite à infecter chacune des espèces d'hôtes lors d'un contact avec un vecteur infecté, comme ceci a été clairement montré au chapitre 2. Bien que ceci ne soit pas apparent dans les études présentées en 4.1.1, il semble en outre pertinent de tenir compte de deux autres voies de transmission, à savoir les transmissions orale (Jansen *et al.*, 2018) et congénitale (Rassi Jr. *et al.*, 2010), qui semblent plus importantes en milieu sylvestre et pourraient jouer un rôle de modulation de la transmission en fonction des espèces considérées. Ainsi, même lorsque l'on essaie de dégager les principaux déterminants de la transmission de ce parasite au sein du milieu sylvestre, la complexité du problème biologique 'résiduel' est donc telle qu'il convient de bien réfléchir à la stratégie à adopter. Je n'évoquerai ci-dessous que les défis posés à la mise en place d'une démarche de modélisation dans un tel contexte.

#### 4.1.2. Approche 'réaliste' et approches 'réductionnistes'

Une première approche pourrait consister à essayer de décrire 'complètement' le système dans l'espoir d'obtenir un modèle 'réaliste'. C'est ce qui a été fait par Rabinovich & Himschoot (1990) pour modéliser la transmission de *T. cruzi* dans l'habitat humain. Ce modèle 'complet' décrit la transmission du parasite par deux des espèces de vecteurs les plus étudiées ; *T. infestans* et *R. prolixus* entre l'homme et un animal domestique 'type'. Pour cela il utilise 44 variables, 55 paramètres dont 48 sont estimés indépendamment du modèle. Parmi les 7 paramètres estimés par ajustement du modèle, trois paramètres (le seuil d'irritabilité des hôtes, les taux de mortalité et de fécondité de vecteurs) font l'objet d'analyse de sensibilité. Dans de telles conditions, il est difficile d'être certain que les conclusions tirées sont robustes à des changements dans les paramètres fixés alors qu'il existe bien entendu des incertitudes associées à leurs estimations. Il semble donc illusoire d'adopter ce genre d'approche pour un système encore plus complexe tel que l'est la transmission de *T. cruzi* dans le milieu sylvestre.

La seconde approche, que nous avons privilégié dans les deux chapitres de cette thèse, consiste à essayer de réduire la complexité du système biologique pour construire un modèle dont l'analyse permette de produire des prédictions qui aident à comprendre l'objet réel. Dans la mesure où on ne cherche plus à reproduire la complexité, mais au contraire à la déconstruire, il existe bien entendu beaucoup de possibilités différentes de pratiquer cette approche 'réductionniste'. Le travail d'Erazo *et al.* (2017) et celui que j'ai proposé au chapitre 2 en sont à l'évidence deux exemples assez différents.

Par la suite, je vais repartir du modèle que j'ai développé au chapitre 2 pour discuter comment cette approche et ce modèle pourraient être étendus au milieu sylvestre. Parmi les éléments importants pour modéliser la transmission de *T. cruzi* dans ce milieu, et qui ont été identifiés dans la partie précédente, la prise en compte de différentes stratégies d'histoire de vie des espèces d'hôtes ou de vecteurs ne représente que des modifications des valeurs des paramètres déjà définis pour décrire la survie et la reproduction de ces espèces. Je vais donc me concentrer sur les aspects produisant des changements structurels, c'est-à-dire modifiant l'écriture mathématique du modèle ; l'enrichissement de la communauté d'hôtes et la prise en compte des voies de transmissions orale et congénitale.

#### **4.1.3. Vers une approche réductionniste de la transmission sylvestre**

Enrichir la diversité d'hôtes. La prise en compte de multiples espèces peut poser des difficultés importantes pour la modélisation mathématique au regard de la dimension des systèmes d'équations les décrivant et de la quantité de paramètres à considérer. Ainsi dans le type de modèles à compartiments que nous avons adopté, il faut un compartiment pour chaque état de chaque espèce modélisée. Chacun de ces compartiments est ensuite décrit mathématiquement par une équation. Dans notre modèle les vecteurs et les hôtes compétents peuvent être dans deux états (susceptibles et infectés) alors que les hôtes non-compétents restent toujours sains. La dimension de notre modèle *SI* qui serait généralisé à *Nc*,

$N_i$  et  $N_v$  espèces d'hôtes compétentes, non-compétentes et de vecteurs, est ainsi donnée par :

$$D = 2 * (N_c + N_v) + N_i$$

Bien entendu, cette formule permet de retrouver la dimension du modèle étudié au chapitre 2 ;  $2 * (4 + 1) + 1 = 11$ . Il est important de préciser que tous les résultats analytiques produits au chapitre 2 l'ont été dans le cas général. Ceci signifie que quelques soient les nombres d'espèces d'hôtes et de vecteurs à considérer dans un cas particulier, les états d'équilibre du système peuvent être exprimés en fonction des paramètres propres à chacune des espèces. De même, la méthode d'ajustement proposée doit permettre d'estimer les probabilités de transmission entre vecteurs et hôtes dans la mesure où l'on dispose d'estimations de prévalence pour chacune de ces espèces. La seule difficulté qui peut être liée à la prise en compte d'un plus grand nombre d'espèces pour analyser la transmission en milieu sylvestre serait donc le temps de calcul nécessaire pour effectuer ces ajustements, sans pour autant que celui-ci ne puisse être effectué sur un ordinateur standard. Autrement dit, les limites à l'enrichissement de la communauté d'hôtes ne proviendront pas vraiment des outils mathématiques, mais de la disponibilité des données nécessaires pour identifier les espèces constituant le réseau de transmission (par analyse des repas sanguins) et obtenir des estimations des paramètres qui leur correspondent.

Un élément essentiel dans ce contexte est donc de quantifier le nombre de paramètres qui seraient impliqués dans le modèle étendu, puisque ce nombre dimensionne également les études expérimentales à réaliser. Le nombre de paramètres décrivant la démographie du vecteur est  $5 + (N_c + N_i)$ , où  $(N_c + N_i)$  correspond au nombre de paramètres décrivant les préférences alimentaires des vecteurs pour les différentes espèces d'hôtes. L'infection des vecteurs est décrite grâce à  $N_c$  paramètres supplémentaires correspondant à la probabilité d'infection des vecteurs par contact potentiellement infectieux. Chaque espèce de vecteurs prise en compte conduit donc à définir  $5 + 2N_c + N_i$  paramètres. La description de la démographie de chaque espèce d'hôtes requiert elle 2 paramètres, et celle de

l'infection des espèces compétentes ne requiert qu'un paramètre supplémentaire correspondant à la probabilité d'infection des hôtes par contact potentiellement infectieux. Autrement dit, le nombre de paramètres associés à la démographie des hôtes est  $2 * (N_c + N_i)$  et le nombre de paramètres de transmission est  $N_c$ . Chaque espèce d'hôtes prise en compte conduit donc à définir  $3N_c + 2N_i$  paramètres. La complexité de notre modèle, en terme de nombre de paramètres (à estimer ou dont il faudra étudier les effets par analyse de sensibilité), est donc donnée par :

$$P = (3N_c + 2N_i) + N_v * (5 + 2N_c + N_i)$$

Là encore, cette formule permet bien de retrouver le nombre de paramètres du modèle présenté au chapitre 2 ;  $(3 * 4 + 2 * 1) + 1 * (5 + 2 * 4 + 1) = 28$ . En outre il apparaît clairement que l'augmentation du nombre d'espèces de vecteurs aurait des conséquences plus importantes que l'augmentation de chacune des autres catégories d'hôtes. Ceci tient évidemment au fait que la connectivité d'une espèce de vecteur dans le réseau de transmission est supérieure à celle d'une espèce d'hôte.

Une évaluation complète de la difficulté de mettre en place l'approche réductionniste proposée impliquerait également de pondérer le coût associé à l'estimation de chacun des paramètres qui correspondent à des difficultés méthodologiques et/ou pratiques de natures très différentes. A titre d'exemple, l'estimation de la démographie des hôtes en milieu sylvestre par des techniques de capture-marquage-recapture nécessite des moyens beaucoup plus conséquents que ce qui a été nécessaire pour obtenir ces informations pour les espèces synanthropiques et domestiques. Par contre, l'extension de l'analyse des repas sanguins à ce milieu ne pose pas véritablement de difficulté puisque les protocoles de métabarcoding mise en place ne dépendent que faiblement des espèces attendues (Dumonteil *et al.* 2018).

Diversifier les voies de transmission. Bien que les études présentées en 4.1.1, comme le travail présenté au chapitre 2, ne tiennent compte que de la transmission vectorielle de *T. cruzi*, les voies de transmission semblent plus diversifiées en milieu sylvestre. D'une part la transmission orale apparaît comme une stratégie de dispersion importante dans ce milieu (Jansen, *et al.*, 2015), cette voie de transmission comprend l'infection par prédation de vecteurs (Rabinovich *et al.*, 2001) et/ou de mammifères (Rocha *et al.*, 2013) infectés. Bien que l'effet de la prédation d'hôtes infectés dans la transmission de *T. cruzi* n'a pas encore été quantifiée expérimentalement, contrairement à celle des vecteurs (Rabinovich *et al.* 2001), il est en effet très vraisemblable qu'elle puisse être un déterminant important en milieu sylvestre. Non seulement ce type d'interaction y est plus fréquente qu'au sein d'un village tel que nous l'avons modélisé, mais également car la pression de prédation est généralement supérieure sur les individus affaiblis par leur charge parasitaire (Dobson & Hudson, 2008) ce qui pourrait ici contribuer à amplifier la transmission. D'autre part, il semble que la contribution de la transmission congénitale soit particulièrement significative au sein des espèces sylvestres, où elle peut atteindre le taux de 0,1 (Kribs-Zaleta, 2010). Bien que les estimations de cette voie de transmission soient particulièrement difficiles à obtenir car elle implique d'accéder aux nouveaux nés dans leur milieu naturel, elle semble un ingrédient important à modéliser pour comprendre la circulation de *T. cruzi* dans ce milieu.

Contrairement à l'enrichissement de la communauté d'hôtes, la modélisation des voies de transmission alternatives n'implique donc pas l'ajout de compartiments mais l'ajout de processus reliant les compartiments existants. L'ajout de ces processus n'aura donc pas d'effet sur la dimension du système, *i. e.* le nombre d'équations  $D$ , mais sur l'écriture de chacune des équations et par suite sur le nombre de paramètres  $P$  qu'il convient donc d'essayer d'anticiper.

La modélisation de la voie de transmission congénitale peut être réalisée assez simplement puisqu'il s'agit de partager les nouveaux nés entre les

catégories susceptibles et infectés au lieu de les considérer tous susceptibles (Cordovez *et al.*, 2014 ; Erazo *et al.*, 2017). Un taux de transfert vertical peut donc être défini pour chaque espèce compatible, d'où une augmentation de  $N_c$  paramètres. La modélisation de la prédation des vecteurs, nécessite au minimum deux nouveaux paramètres par espèce d'hôtes puisqu'il faut une estimation de la fréquence à laquelle les hôtes se nourrissent des vecteurs et de la probabilité que l'hôte s'infecte lors de l'ingestion d'un triatome. Cette voie de transmission nécessitera donc au minimum  $2N_c$  paramètres supplémentaires. La prise en compte d'infection par prédation entre différentes espèces d'hôtes est un peu plus difficile à prévoir sans connaître les espèces d'hôtes présentes dans le réseau de transmission. Elle dépend en effet de la position de ces espèces dans la chaîne alimentaire et de leur spectre d'alimentation. D'une certaine manière, les espèces carnivores deviennent des vecteurs en cela que leur rôle dans la transmission va dépendre des fréquences avec lesquelles elles vont s'alimenter sur les autres espèces d'hôtes compétents. On peut néanmoins tenter d'estimer le nombre maximum et nombre minimum de paramètres décrivant ces relations. Le maximum serait atteint dans un réseau sans structure constitué d'espèces complètement généralistes. Toute espèce compétente se nourrirait alors de toutes les autres espèces compétentes et il faudrait donc  $N_c(N_c - 1)$  coefficients de prédation pour décrire le réseau de transmission par prédation. Inversement dans un réseau strictement hiérarchique constitué d'espèces parfaitement spécialistes, l'espèce de niveau  $n$  est consommée uniquement par l'espèce occupant le niveau  $n + 1$  et ne consomme que l'espèce occupant le niveau  $n - 1$ . Le nombre de coefficients de prédation est alors donné par  $N_c - 1$ . Il ne faut évidemment pas négliger le fait que chaque ingestion ne conduit pas à une infection et il convient donc de tenir compte d'une probabilité d'infection à chaque ingestion. Ces probabilités ne dépendant *a priori* que de l'espèce qui ingère il faudrait donc ajouter un nombre de paramètre égal au nombre d'espèces hôtes compétentes  $N_c$ . Au total, le nombre de paramètres nécessaires pour tenir compte de la transmission par prédation d'hôtes doit donc être compris entre  $2N_c$  et  $N_c(N_c - 1) + N_c$ , soit  $(N_c)^2$ .

Le nombre de paramètres de notre modèle étendue serait alors comprise entre

$$P_{min} = (3N_c + 2N_i) + N_v * (5 + 2N_c + N_i) + N_c + 2N_c + 2N_c,$$

et

$$P_{max} = (3N_c + 2N_i) + N_v * (5 + 2N_c + N_i) + N_c + 2N_c + (N_c)^2$$

Même si les ajouts de processus décrit ci-dessus ont à l'évidence des conséquences sur le nombre de paramètres, ils ne devraient pas véritablement poser de difficultés dans l'écriture même du modèle - à l'exception peut-être de celle de la structure du réseau de prédation. Néanmoins ces changements dans l'écriture des équations pourraient modifier de façon importante la complexité des équations à résoudre, nous empêchant ainsi de produire des résultats analytiques, autant pour l'ajustement que pour les niveaux d'équilibre. Dans ce cas, l'exploration du modèle devrait se faire uniquement par des outils numériques et une augmentation trop importante dans le temps de calcul des équilibres pourrait conduire à une situation où le modèle deviendrait difficilement exploitable, surtout si les conditions initiales sont très éloignées des niveaux d'équilibre.

Compte tenu des éléments exposés, un bon compromis 'réductionniste' pour l'extension de notre modèle au milieu sylvestre me semble être de regrouper les espèces dans des catégories décrivant l'histoire de vie des vecteurs, leur régime alimentaire tout en séparant les espèces compétentes des espèces non compétentes. Ceci nous permettrait d'envisager la modélisation des voies de transmission alternatives, notamment la transmission par prédation d'hôtes, sans accroître la dimension du système. J'espère, mais je ne peux pas l'affirmer, que je serai en mesure de produire des résultats analytiques équivalents à ceux que j'ai pu présenter dans le chapitre 2 et qui fournissent une contribution généralisable à la problématique de l'effet de la biodiversité sur la transmission de maladies infectieuses.

## 4.2. Transferts horizontaux des parasites génétiques entre espèces d'hôtes

Dans la première partie de la discussion j'ai présenté les éléments à prendre en compte et la façon de les modéliser pour étendre l'étude de la relation entre biodiversité et transmission de *T. cruzi* en l'envisageant au sein du milieu sylvestre et non pas uniquement au cœur d'un village. Dans ce contexte, les vecteurs de *T. cruzi* font circuler le parasite au sein d'un réseau complexe d'espèces hôtes dont la composition module la persistance et l'abondance du parasite. De même, les transferts horizontaux d'éléments transposables sont une hypothèse classiquement évoquée pour expliquer la persistance d'ET (Rankin *et al.*, 2010) et des séquences d'insertion (Bichsel *et al.*, 2010) dans les espèces asexuées. J'ai donc choisi d'élargir le travail proposé au chapitre 3 à ce processus commun aux deux modèles biologiques étudiés dans ce manuscrit, et ce d'autant que les transferts horizontaux sont reconnus comme une force majeure de l'évolution des bactéries (Frost, 2005) comme des organismes eucaryotes (Keeling & Palmer, 2008). Les travaux théoriques sur le rôle de ces transferts restant limités à la modélisation d'une seule espèce d'hôte (voir ci-dessous), cette partie de ma discussion est une opportunité de réfléchir dans un champ où tout développement théorique devient novateur. Ceci est particulièrement intéressant car notre approche de modélisation par compartiments de la dynamique des ET peut nous permettre, à l'image du travail présenté dans le chapitre 2, de modéliser des système multi-hôtes plus naturellement que par l'intermédiaire des modèles de génétique des populations classiquement utilisés dans le domaine des ET. Je vais rapidement présenter la façon dont les transferts horizontaux ont été considérés dans les quelques articles de modélisation qui en tiennent compte et quel rôle leur est attribué dans la dynamique des génomes. Je ferai ensuite une synthèse sur les réseaux de transmission de matériel génétique entre espèces et je terminerai par des propositions de modélisation à compartiments de ces transferts au sein de réseau multi-hôtes.



#### 4.2.1. Modélisation de transferts horizontaux

Bien que l'existence des transferts horizontaux et leur rôle dans le maintien des 'parasites génomiques' dans les génomes soit très souvent évoqués (*e.g.* El Baidouri *et al.*, 2014), leur prise en compte de façon explicite dans les modèles concerne peu d'articles. Les premiers de ces travaux reposent sur des modèles à compartiments analogues à celui développé au chapitre 3 (Rankin *et al.*, 2010, Iranzoo & Koonin, 2018) alors qu'un autre utilise un modèle de génétique des populations (Le Rouzic & Capy, 2005) et s'intéresse plus spécifiquement à la phase d'invasion d'un élément après son transfert.

Rankin *et al.* (2010). Ces auteurs sont les premiers à avoir utilisé des modèles à compartiments pour modéliser l'extinction de populations à reproduction clonale du fait de leur infection par des éléments mobiles (EM) (*cf.* section 1.2.5. et figure 1.9). L'objectif est d'illustrer les situations dans lesquelles les EM peuvent produire des extinctions chez les procaryotes. A différence du modèle précédent, le TH ne sont pas modélisés à partir d'une réserve statique mais ils se font par contact avec les EM 'relâchés' par les individus de la population dans le milieu. Il s'agit donc d'une transmission environnementale proche de ce que l'on peut trouver pour des parasites qui passent une partie de leur cycle de vie (généralement larvaires) dans l'eau (*e.g.* les différentes espèces de schistosomes) ou au sol (*e.g.* *Mycobacterium ulcerans* responsable de l'ulcère de Buruli). Dans un premier temps, ils utilisent un modèle *SI* où ils ne dénombrent pas les EM à l'intérieur des hôtes et tous les individus porteurs sont donc considérés également 'infectés'. Dans un second temps, les auteurs proposent de tenir compte du nombre d'EM par individu en écrivant un modèle analogue au système d'équations différentielles décrit dans les appendices présentés au chapitre 3, mais en fixant une limite arbitraire au nombre d'EM présent au sein d'un génome individuel. Les auteurs ne font en effet jamais la relation avec les théories développées pour les macro-parasites et n'ont pas pu ainsi s'inspirer de l'utilisation de la méthode d'approximation dites 'moment closure' qui consiste à faire une hypothèse sur la distribution des éléments au sein de chacune des espèces pour

pouvoir remplacer certains termes du modèle (les sommes du nombre total de copies et de leur carré au sein de l'ensemble des individus) par les moments de la distribution, tel que nous l'avons proposé. Ceci les contraints à réaliser tout leur travail par simulations et il est donc difficile d'entrevoir des principes généraux. Les auteurs utilisent néanmoins ces deux modèles pour déterminer pour quels taux de transfert horizontaux et pour quel impact des EM sur leurs hôtes, les éléments seront éliminés de la population, provoqueront l'extinction de la population d'hôtes ou persisteront de façon stable.

Iranzo & Kooning (2018). J'ai déjà fait référence à ce travail dans la partie introductive (section 1.2.5 et figure 1.11) car il aborde de façon très générale la dynamique d'éléments génétiques égoïstes (transposons, plasmides, virus,...) au sein d'une population clonale par l'intermédiaire d'un modèle macro-parasites. Cet article a pour objectif de comprendre la persistance de ces gènes qui peuvent être transférés horizontalement et avoir un impact sur le taux de réplication de leurs hôtes unicellulaires à l'intérieur desquels ils se dupliquent et sont perdus par délétion. Une spécificité de ce modèle, est que les éléments ne sont pas *a priori* parasites car ils peuvent avoir un impact négatif comme positif sur le taux de réplication des individus qui les portent. Les individus sont classés par le nombre d'ET qu'ils portent ( $i$ ) et ils peuvent passer de la classe  $i$  à  $i + 1$  par TH qui sont supposés se faire à un taux fixe  $h$  ce qui correspond donc à une immigration constante depuis une 'réserve' dont on ne modélise pas la dynamique, de la même manière que nous l'avons fait au chapitre 2. Cependant, à la différence du terme de migration que nous avons inclus dans le modèle du chapitre 2 pour décrire l'immigration de vecteurs infectés depuis le milieu sylvestre dans le village, la migration concerne ici directement des individus 'parasites' qui viennent augmentant la charge parasitaire d'individus dans la population. Les auteurs identifient alors les conditions nécessaires à la persistance des éléments en établissant la relation entre le nombre moyen de copies par individus et les taux de transferts horizontaux, de duplication-délétion et de sélection.

Le Rouzic & Capy (2005). Ce travail offre une perspective différente sur la dynamique des transferts horizontaux puisqu'il s'intéresse à la phase d'invasion initiale au sein d'une population diploïde se reproduisant de façon asexuée. Il cherche en particulier à déterminer quels rôles peuvent y jouer la dérive et des stratégies de transposition des éléments transposables. La dérive intervient car les populations sont de petites tailles, typiquement 50 individus. Les 'stratégies' sont définies par différents modes de transposition. La transposition peut se faire de façon continue à un taux de base ou avec des bursts intervenant de façon aléatoire dans le temps et pendant lesquels ce taux augmente. Cette transposition peut en outre être régulée de façon graduelle, par une diminution du taux de transposition proportionnelle au nombre d'éléments, ou par un phénomène à seuil ; les éléments se transposant à un taux correspondant au bursts si leur nombre est inférieur à un seuil donné, et au taux de base sinon. Les auteurs étudient alors numériquement les conditions dans lesquelles un élément introduit en une seule copie par TH est capable d'envahir la population et quand il ne l'est pas.

#### **4.2.2. Impact des transferts horizontaux dans les dynamiques des génomes**

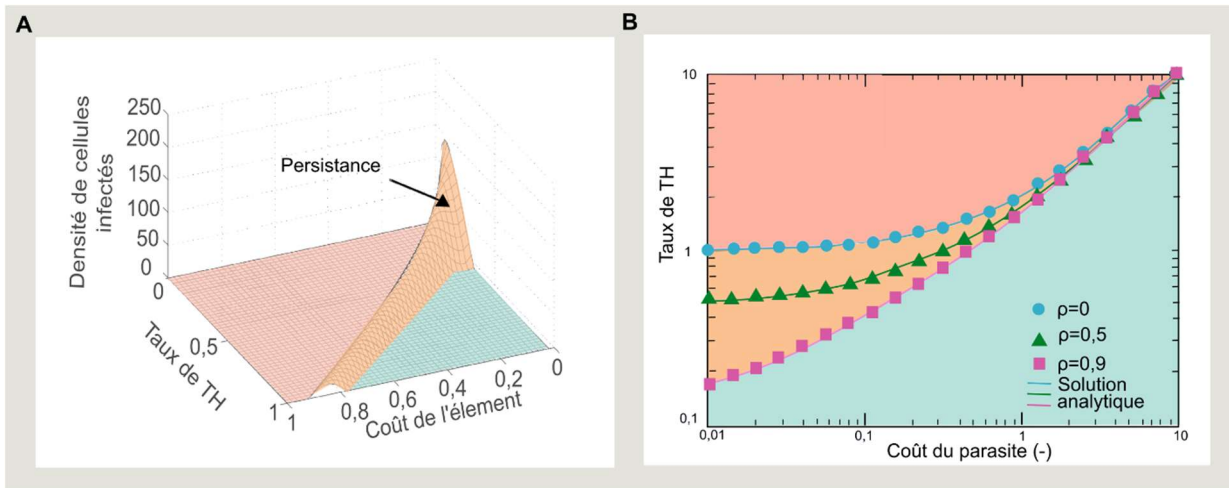
Les quelques travaux théoriques sur les transferts horizontaux montrent que ceux-ci peuvent avoir deux types d'effets ; soit aider au maintien de ces parasites génomiques malgré leur effets délétères, soit conduire à l'extinction en amplifiant ces effets.

##### **4.2.2.1. Maintien des 'parasites génomiques' au sein des populations**

Rankin *et al.* (2010) montrent clairement que les EM peuvent se maintenir dans une population asexuée si le taux de transferts horizontaux sont suffisamment forts, et ceci pour chacun des formalismes utilisés. Grâce au modèle *SI* les auteurs identifient l'expression du seuil de persistance. Pour que les EM envahissent la population d'hôtes, il faut que le taux de transferts horizontaux soit supérieur à la somme du taux de mortalité des EM et du taux de mortalité des hôtes induite par les EM. Pour les raisons évoquées ci-dessus, les auteurs

n'établissent pas d'expression du seuil pour le modèle 'macro-parasites' mais ils explorent numériquement la variation de la densité d'individus infectés dans l'espace de paramètres (figure 4.2). Les conditions d'invasion semblent très proches de celles obtenues avec le modèle *SI*, même si on ne peut pas le confirmer formellement. L'extension du modèle proposé au chapitre 3 pour inclure les TH permettrait sans aucune difficulté d'identifier l'expression de ce seuil.

Le modèle 'macro-parasites' de Iranzo & Kooning (2018) montre également que les transferts horizontaux peuvent permettre le maintien d'éléments égoïstes dans les populations asexuées. A partir de l'expression de la charge moyenne en éléments par individu, les auteurs identifient l'expression du seuil minimal à partir duquel les TH sont suffisamment importants pour assurer le maintien des éléments. La figure proposée (figure 4.2.B) est assez similaire à celle obtenue par Rankin *et al.* (2010) en cela que la valeur du seuil croit de façon approximativement linéaire avec les effets délétères des éléments. En confrontant cette relation avec des estimations des taux de transferts et des effets de plasmides et de transposons, les auteurs concluent que ceux-ci sont compatibles avec leur persistance au sein des génomes bactériens. Un autre point important à mentionner est que ce modèle ne prédit que deux types de dynamiques. Les hôtes persistent toujours implicitement que ce soit en présence ou en absence d'éléments. Les éléments qui ont des effets délétères induisent une pression de sélection purifiante, mais ne peuvent jamais provoquer d'extinction des populations comme dans le modèle de Rankin *et al.* (2010) ou dans le nôtre. Ceci s'explique par l'existence d'une normalisation assurant que l'on ne s'intéresse qu'à la distribution en fréquence des individus porteurs de différentes quantités d'éléments et non à leur nombre absolu, ce qui rapproche ce travail une sorte d'intermédiaire entre approche 'éco-génomique' et approche 'génétique' de la dynamique des parasites génomiques.



**Figure 4.2. Persistence des ET en fonction du taux de TH et du coût de l'élément.** A. Figure adapté de Rankin et al., (2010). B. Figure adaptée de Iranzo et Kooning (2018). Le paramètre  $\rho$  est le ratio entre duplication et perte de l'élément. Eléments communs aux deux graphiques ; dans la région verte les éléments causent l'extinction de la population d'hôtes. Dans la région rose les éléments sont éliminés par sélection purifiante et dans la région orange les éléments et les hôtes persistent.

Le modèle de Le Rouzic & Capy (2005) fait une prédiction extrêmement intéressante qui est l'existence d'un taux optimal de transposition qui est très élevé ( $u = 1$ ) par rapport aux estimations connues (p.g.  $1.5 \times 10^{-5}$  par élément par génération pour *Escheria coli*, Sousa et al., 2013). En effet lorsque le taux est trop faible, la probabilité que l'ET envahisse est presque nulle. Dans les rares cas d'invasion, la fréquence de l'élément dans la population fluctue alors avec la dérive et le nombre moyen de copie par individus augmente très lentement. Au contraire, lorsque le taux est élevé, l'accumulation d'éléments conduit à leur disparition car la stérilité des individus qui les portent augmente trop fortement. Seuls des taux 'intermédiaires' permettent donc à la fois à la copie initiale de réduire sa probabilité d'être éliminée par dérive et, par la suite, au nombre moyen d'ET par individu d'augmenter sans subir les effets de la sélection purifiante. Le plus intéressant est néanmoins que ce taux 'optimal' est très élevé par rapport aux estimations connues. Si les taux de transposition sont constants et égaux aux faibles taux observés, les TH observés doivent représenter les quelques succès parmi un grand nombre d'essais. L'alternative serait que les taux de transposition aient été initialement forts et que ceux observés soient faibles en raison de la mise en place d'un processus de régulation dépendant du nombre de copies.

#### 4.2.2.2. Les hauts taux de TH provoquent l'extinction des populations.

Un second résultat intéressant de l'étude de Rankin *et al.* (2010) est que lorsque les EM sont transférés horizontalement à un taux trop élevé, ils peuvent conduire à l'extinction des populations. Cette possible issue de la dynamique d'interaction entre parasites génomiques et leurs hôtes peut paraître finalement assez intuitive mais ce qui l'est moins c'est que cette prédiction est assez sensible au formalisme utilisé, et donc à la description de la dynamique intra-hôte des ME. D'une part elle n'apparaît pas dans les modèles de Iranzo & Kooning (2018) et de Le Rouzic & Capy (2005) pour les raisons évoquées ci-dessus. D'autre part elle intervient différemment dans les modèles proposés par Rankin *et al.* (2010). Les modèles *SI* prédisent que ce sont les EM dont les effets sont intermédiaires qui induiront le plus d'extinction, *i. e.* pour les taux les plus faibles de TH, alors que les modèles 'macro-parasites' prédisent que ce maximum d'extinction doit être obtenu pour les EM dont les effets sont les plus faibles. L'explication tient à ce que les modèles *SI* ne permettent pas de prévoir l'accumulation d'EM à effets faiblement délétères, et sous-estiment donc le fardeau que ceux-ci peuvent représenter pour le maintien à long terme des éléments. On retrouve l'idée que le formalisme 'macro-parasites' est particulièrement intéressant pour décrire la dynamique de ce type d'éléments à faible niveau d'interaction individuel au sein des génomes. Notons que ces prédictions semblent également sensibles au mode de transmission 'densité' *vs.* 'fréquence' dépendance, ce sur quoi je reviendrai dans la partie 4.2.4. et que la transmission 'densité' dépendante telle que nous l'avons modélisé au chapitre 3 minimiserait les risques d'extinction induit par les EM.

#### 4.2.3. Réseau de transmission vectoriel de 'parasites génomiques'

Dans un article de synthèse, Schaack *et al.* (2010) recensent plus de 200 cas des transferts horizontaux d'éléments transposables parmi lesquels 103 transposons à ADN, 97 retro-transposons à LTR et 14 de non-LTR retro-transposons. Les mécanismes par lesquels se font ces transferts restent peu

connus et difficiles à étudier. Gao *et al.* (2014) en propose une synthèse concernant les TH entre espèces de plantes grâce à laquelle il identifie dix chemins des transferts horizontaux parmi lesquels on trouve des transferts directs entre plantes et des transferts véhicules par des organismes pathogènes, virus, bactéries, champignons et ET. Ici je vais présenter que ceux intervenant entre un hôte et ses parasites, et ceux se produisant entre hôtes de différentes espèces.

#### 4.2.3.1. Transfert hôte-parasite

Intéressés par les échanges de matériel génétique entre hôtes et virus, Gilbert *et al.* (2016) et Gilbert & Peccaud (2016) ont montré expérimentalement les échanges intervenant entre le virus *Autographa californica multicapsis nucleopolyhedrovirus* (AcMNPV) et deux espèces de papillons que le virus infecte ; la légionnaire de la betterave (*Spodoptera exigua*) et la fausse arpenreuse du chou (*Trichoplusia ni*). En propageant le virus dans dix lignées de chaque espèce de papillons pendant dix cycles, ils ont découvert des fragments d'ADN de papillon intégrés dans les génomes viraux. La plus grande partie du matériel génétique qui a été intégré dans le virus AcMNPV était des ET. Une possible explication au fait que le matériel génétique intégré correspondait aux ET et non à des gènes est liée à la capacité des premiers de se transposer. En moyenne, 5 génomes viraux sur 100 portaient au moins une séquence de papillon. Une hypothèse émise sur le 'trajet de retour' est que les milliers de virus ingérés par les chenilles contenant des ET d'autres chenilles pourraient alors intégrer dans le génome des chenilles qui les ingèrent. Les virus servent alors de vecteurs facilitant les transferts horizontaux d'ET. Le transfert de gènes a été aussi montré dans d'autres études, *e. g.* Keeling & Palmer (2008).

#### 4.2.3.2. Transfert vectoriel entre espèces

Gilbert *et al.* (2010) se sont intéressés aux transferts horizontaux des transposons à ADN 'SPIN' (*SPACE INVADERS*) et les ont mis en évidence entre

*R. prolixus* (vecteur de la maladie de Chagas) et sept espèces de tétrapodes (grenouilles, lézards, opossums, tenrecs, galagos, murinés et chauve-souris). Ils ont également identifié des TH du transposon à ADN *OposCharlie1* (*OC1*) entre l'escargot *Lymnaea stagnalis*, vecteur commun de trématodes infectant diverses vertébrés dont les grenouilles, lézards, opossums, tenrecs, singes, lémuriens et chauve-souris. Les données bio-géographiques montrent que ces transferts ont eu lieu dans au moins trois continents : Africa, Amérique et Asia. L'hypothèse la plus simple pour expliquer les transferts dans lesquels *R. prolixus* est impliqué est qu'il se fasse au travers de la salive et le sang échangés avec ses hôtes pendant les prises alimentaires. Pour les TH entre escargots et vertébrés, il est possible qu'il ait été fait par intermédiaire des vers trématodes qui réalisent une partie de leur cycle de vie à l'intérieur de ces hôtes vertébrés.

#### 4.2.4. Modélisation des TH multi-hôte

Une hypothèse privilégiée pour expliquer les TH d'ET entre espèces eukaryotes est que ceux-ci sont facilités par des 'véhicules moléculaires' tels que les virus (Venner *et al.*, 2017, Gilbert & Cordaux, 2017) qui sont eux-mêmes transmis horizontalement entre leurs hôtes de façon environnementale ou vectorielle. Si cette hypothèse est régulièrement reprise dans la littérature, personne ne semble s'intéresser aux conséquences que pourrait avoir le mode de transmission des virus sur l'impact des TH. Pourtant, il semble que celui-ci puisse avoir des conséquences importantes sur la persistance des ET. Pour le discuter, j'ai élaboré deux diagrammes permettant de visualiser les processus intervenant dans ces deux modes de transmission virale entre deux espèces à reproduction asexuée (figure 4.3). Comme dans le modèle présenté dans le chapitre 3, chaque individu appartient à un compartiment unique défini par un nombre d'ET, mais désormais également par l'espèce d'hôte dans laquelle il se trouve. Par simplicité, je n'ai pas distingué les ET actifs et inactifs mais l'inclusion de ces deux états pourrait se faire de la même façon qu'au chapitre 3.



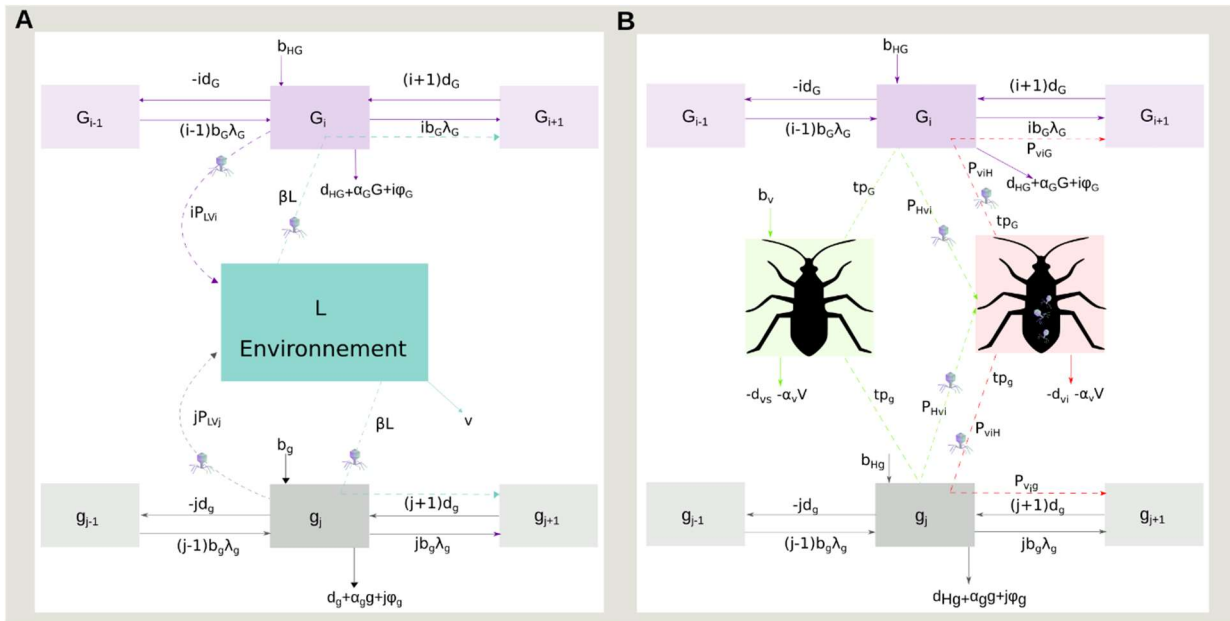
Si l'on souhaite considérer la transmission environnementale, il est nécessaire de rajouter un compartiment 'environnement' dans lequel on comptabilisera le nombre de particules virales environnementales. L'objectif n'est pas ici de décrire l'ensemble des processus qui apparaîtraient dans le modèle correspondant à la figure 4.3, mais de se concentrer sur la fonction de transmission des ET puisque la nature de celle-ci qui pourrait avoir des conséquences sur leur dynamique. Cette fonction doit caractériser les taux de passage des individus des catégories  $G_i$  et  $g_j$  aux catégories  $G_{i+1}$  et  $g_{j+1}$ . Ici chaque virus présent dans l'environnement peut être transmis à un individu de la catégorie  $G_i$  ou  $g_j$  avec une même probabilité  $\beta$ . Le nombre total de contacts infectieux entre les virus et les hôtes des classes  $G_i$  et  $g_j$  sont alors  $\beta(G + g)L\frac{G_i}{G+g}$  et  $\beta(G + g)L\frac{g_j}{G+g}$ , où  $G = \sum_{i=0}^{\infty} G_i$ ,  $L\frac{G}{G+g}$  et  $L$  représente le nombre totale de virus dans l'environnement. En faisant l'hypothèse d'un équilibre rapide entre arrivées et départ de virus au sein du compartiment 'environnement' on peut montrer que le nombre de virus  $L$  doit être proportionnel à  $L\frac{g}{G+g}$  (cf. Diekmann & Heesterbeek, 2000, p. 141 pour un calcul équivalent pour les larves de macro-parasites se transmettant par le sol), où  $T$  et  $L$  représentent le nombre d'ET dans les hôtes et  $N_H$  le nombre total d'hôtes. Les fonctions de transmission s'écrivent alors plus simplement  $\beta\frac{T}{G+g}G_i$  et  $\beta\frac{T}{G+g}g_j$  et sont de type 'densité dépendante' car le taux d'infection par individu, *i. e.*  $g = \sum_{j=0}^{\infty} g_j$ , est proportionnel à la densité de parasites ( $T$ ) dans le système.

Si par contre on considère que la transmission se fait par l'intermédiaire d'un vecteur, il est alors nécessaire d'ajouter deux compartiments dans lesquels on comptabilise les vecteurs susceptibles et infectés. Dès lors il faut également utiliser des fonctions de transmission similaires à celles proposées au chapitre 2 pour décrire la transmission de la maladie de Chagas. Les taux passage de la catégorie  $G_i$  à  $G_{i+1}$  seraient alors proportionnelles à  $\beta(N_v, N)I_v\frac{G_i}{G+g}$  et  $\beta_g L\frac{g}{G+g}$ , où  $\beta(N_v, N)$  donne le taux de piqûres par vecteur et  $L$  correspond au nombre de vecteurs infectés. Si l'on utilise la fonction proposée au chapitre 2, à savoir

$\beta(N_V, N) = \frac{\beta_{max}}{(1+\gamma\frac{N_V}{N_H})}$ , on peut alors montrer très facilement que la transmission peut

basculer de ‘densité dépendante’ à ‘fréquence dépendante’ lorsque le niveau de compétition intra-spécifique entre vecteurs pour l’accès à la ressource alimentaire ( $\gamma$ ) augmente. En effet si  $\gamma$  est faible, les fonctions de transmission tendent vers  $\beta_{max}G_iI_v$  et  $\beta_{max}g_iI_v$ , et le taux d’infection par individu, *i.e.*  $\beta_{max}I_v$ , est alors directement proportionnel à la densité de vecteurs infectés ( $V_i$ ). Au contraire si  $\gamma$  est fort, les fonctions de transmission tendent vers  $\frac{\beta_{max}}{\gamma}G_i\frac{I_v}{N_V}$  et  $\frac{\beta_{max}}{\gamma}g_i\frac{I_v}{N_V}$  et le taux d’infection par individu  $\frac{\beta_{max}}{\gamma}\frac{I_v}{N_V}$ , est alors proportionnel à la fréquence de vecteurs infectés ( $\frac{I_v}{N_V}$ ).

L’intérêt de cet exercice d’anticipation était bien d’identifier la nature des fonctions de transmission obtenues afin de pouvoir les confronter aux modèles développés par Rankin *et al.* (2010). Ces derniers montrent en effet que si la transmission est fréquence-dépendante les TE tendent à provoquer l’extinction de leurs hôtes alors que si elle est densité-dépendante ils persistent tout en imposant une réduction de la taille de la population d’hôtes. Ceci suggère donc que la transmission environnementale permettrait la persistance des ET alors que dans le cas de la transmission vectoriel, le devenir des ET dépendrait des préférences alimentaires des vecteurs. Des vecteurs généralistes, pour lesquels les niveaux de compétition intra-spécifique devraient être à priori être réduits, pourraient donc faciliter la persistance des ET, au contraire des vecteurs spécialisés.



**Figure 4.3. A. Modèle à transmission environnementale.** Le nombre d'ET relâchés dans l'environnement est  $L$ . Les taux auquel un virus est relâché dans l'environnement sont  $P_{LVi}$  et  $P_{Lvj}$ . Le taux de perte d'un ET qui a été relâché dans l'environnement est  $v$ . Les taux auxquels les ET relâchés à l'environnement s'insèrent dans le génome d'un individu sont  $\beta_G$  et  $\beta_g$ . **B. Modèle à transmission vectorielle.** Le nombre de vecteurs susceptibles et infectés sont  $V_s$  et  $V_i$ . Le taux de naissance des vecteurs est  $b_v$ . Les taux de mortalité des vecteurs susceptibles, infectés sont  $d_{vs}$  et  $d_{vi}$ . L'effet de la compétition entre vecteurs est  $\alpha_v$ . Les préférences alimentaires des vecteurs pour les espèces  $G$  et  $g$ , sont  $p_G$  et  $p_g$ . La probabilité qu'un hôte infecté transmette un virus à un vecteur lors d'une piqûre est  $P_{HVi}$ . La probabilité qu'un vecteur infecté transmette un virus à un hôte lors d'une piqûre est  $P_{ViH}$ . Les probabilités qu'un ET d'un virus soit transmis aux hôtes  $G$  et  $g$  sont  $P_{viG}$  et  $P_{vig}$ . **Éléments communs aux modèles des figures A et B.** Le nombre d'ET est donné par  $i$  et  $j \in 0, 1, 2, \dots$  dans chacune des espèces d'hôtes.  $G_i$  et  $g_j$  correspondent aux nombres d'individus des espèces  $G$  et  $g$  portant  $i$  et  $j$  ET. Les taux de naissances des espèces  $G$  et  $g$  sont  $b_{HG}$  et  $b_{Hg}$ . Les taux de mortalité des espèces  $G$  et  $g$  sont  $d_{HG}$  et  $d_{Hg}$ . Les effets de la compétition entre hôtes sont  $\alpha_G$  et  $\alpha_g$ . Les impact négatif des ET sur leurs hôtes sont  $\varphi_G$  et  $\varphi_g$ . Les taux de transposition par ET sont  $b_G$  et  $b_g$ . Les taux de délétion par ET sont  $d_G$  et  $d_g$ . Les taux auquel un ET s'insère dans l'hôte qui l'a produit sont  $\lambda_G$  et  $\lambda_g$ .

L'écriture des deux modèles ne pourra être achevée qu'en utilisant l'approximation dite 'moment closure'. L'approche proposée dépendra, tout comme les résultats du chapitre 3, de notre connaissance de cette distribution.

Cette distribution du nombre de parasites par individu a été documentée de nombreuses fois pour des macro-parasites. Elle s'ajuste presque systématiquement à une loi binomiale négative (*e. g.* revue dans Shaw & Dobson, 1995 ; Gaba & Gourbière, 2008, Gourbière *et al.*, 2015), cependant elle reste pour l'instant peu connue pour les TE. La raison principale étant que sa caractérisation nécessite des données de génomique des populations qui ne sont encore que rarement disponibles. Néanmoins, cette distribution devrait pouvoir être approchée à une échelle supérieure, en utilisant des données tels que les 3000 génomes de riz ou les 1000 génomes d'*Arabidopsis thaliana*. En outre, les progrès de la génomique, notamment celui des technologies 'long-reads', devraient permettre dans les années à venir de disposer de ces informations à des échelles très locales. Il sera alors plus facile d'anticiper le fardeau que représentent les ET dans les dynamiques des populations et des communautés. Dans les deux cas, le moment de closure nous permettra de réduire le nombre d'équations des hôtes, en passant d'une infinité à une équation pour chaque individu.

### 4.3. Conclusion sur la modélisation des systèmes complexes.

Les deux principaux projets de mon travail de thèse et la discussion de leurs extensions possibles m'ont permis de me confronter à la modélisation de systèmes biologiques relativement complexes. Ces premières expériences m'amènent à la conclusion que la modélisation mathématique en biologie est contrainte par trois principaux facteurs. Le premier est l'arbitrage entre la complexité du système réel et la simplicité du modèle mathématique. Le second est la connaissance biologique des mécanismes, des processus et des paramètres pour modéliser le système. Le troisième est la solvabilité analytique du problème mathématique et, lorsque le problème ne peut pas être résolu de cette manière, le temps d'exécution des modèles numériques. Dans cette dernière section, j'ai souhaité conclure ce manuscrit en partageant quelques pistes de réflexions sur la modélisation des systèmes complexes. Par système complexe on comprend un « *un ensemble constitué de nombreuses entités dont les interactions produisent un comportement global difficilement prévisible* » (CNRS, Muséum Toulouse, 2018).

Les systèmes biologiques qui ont été l'objet de cette thèse, sont de bons exemples de systèmes complexes dans le champ de la biologie. Le 'paradoxe de Bonini' (Bonini, 1963) souligne que lorsque la modélisation de tels systèmes devient plus réaliste, le modèle devient moins utile car les relations mathématiques qui le constituent sont de plus en plus difficiles à comprendre et à analyser. Le modèle n'est alors plus une aide pour mieux comprendre la réalité même s'il peut être résolu mathématiquement. Autrement dit, il ne permet pas d'obtenir de formules que l'on puisse interpréter sans passer par l'application numérique. Un exemple de cette situation quelque peu paradoxale, et parfois frustrante, correspond à l'obtention des solutions analytiques des équilibres du modèle présenté dans l'annexe du chapitre 2. Celles-ci sont les solutions d'un polynôme de degré 5 avec des coefficients déterminés par des arrangements de termes qui ont été manipulées algébriquement à partir des résultats d'un deuxième polynôme, cette fois-ci de second degré. Au regard de la complexité résiduelle et malgré les efforts réalisés pour obtenir ces résultats analytiques, ils ont finalement dû être calculés à l'aide d'un ordinateur. Il n'a pas été possible de 'voir' dans ces formules des principes de fonctionnement du système biologique étudié. Elles nous ont néanmoins été très utiles dans l'analyse numérique du modèle qui aurait sans cela nécessité la résolution numérique d'un système d'équations différentielles de degré 11. En résumé, la meilleure stratégie pour comprendre un système complexe n'est donc vraisemblablement pas d'en générer une copie. Ceci d'autant qu'une pré-analyse mathématique peut faciliter l'analyse numérique du système qui sera réalisé à posteriori.

Ayant fait le choix d'aborder la complexité par un approche réductionniste, le grand défi en tant que 'modélisatrice' en biologie est alors l'identification des processus ayant le plus d'impact dans la dynamique des systèmes biologiques que l'on souhaite étudier. C'est en effet l'étape essentielle pour produire des modèles parcimonieux dans l'utilisation de variables d'états et de paramètres, pour limiter l'utilisation ultérieure des ressources informatiques, tout en produisant des modèles avec des prédictions pertinentes. Bien entendu cette sélection doit être

informée par la connaissance biologique dont on dispose *à priori* sur le système étudié et sur laquelle on doit donc se baser pour la dépasser, exactement comme pour toutes les approches empiriques. En tant que mathématicienne, je pense qu'il est également très important de développer des approches très générales, du type de celle proposée au chapitre 3, afin de pouvoir également avancer des arguments théoriques sur l'évolution des systèmes dynamiques complexes lors de la réalisation de ces choix réductionnistes. De plus, les mathématiques étant une discipline dont la raison d'être est précisément de produire des résultats généraux et universels, ils sont par essence l'outil qui doit permettre de passer des études de cas, à des études qui puissent s'appliquer à un ensemble de contextes partageant un socle commun d'hypothèses.

Dès lors que les processus ont été sélectionnés, deux autres questions se posent de façon assez légitime ; dans quelle mesure les particularités des fonctions 'génériques' utilisées pour modéliser la transmission de parasites, ou tout autre phénomène biologique, prédéterminent les grandes propriétés mathématiques des systèmes d'équations qui en résultent ? de quelle manière les outils mathématiques peuvent nous aider eux même à réduire la complexité des systèmes modélisés ? Je n'ai pas forcément encore assez d'expérience pour répondre à ces questions mais il me semble que ceci justifie que les recherches en biologie théorique puissent être à la source de recherche en mathématiques. Ces recherches pourraient notamment avoir pour objectif d'identifier les propriétés d'un système d'équations (ou d'un autre objet mathématique permettant la modélisation d'un système complexe) qui sont importantes pour que la complexité de cet objet puisse être réduite, ce qui pourraient ensuite s'appliquer à un grand nombre de systèmes biologiques particuliers.

Une dernière question importante sur le plan méthodologique est de savoir si l'approche utilisée pour ajuster et paramétrer le modèle du chapitre 2 peut être généralisé pour d'autres systèmes dynamiques ou si les résultats analytiques obtenus pour un système d'équations différentielles ordinaires d'ordre 11 (mais

généralisable à n'importe quel ordre) l'ont été obtenus du fait de conditions particulièrement favorables ? Cette question n'est pas du tout anodine dans le traitement de la complexité, étant donné l'immense gain de temps de calcul que cela représente par rapport à la technique standard de résolution numérique itérative. Pour y répondre d'autres études théoriques pourraient tester les conséquences du regroupement des individus au sein des compartiments (sur lesquels sont basés tous les modèles présentés dans la partie introductive de cette thèse) ou celles de la représentation des individus par des individus 'moyens' (comme cela a été proposé par Erazo *et al.*, 2017). Ceci nécessiterait de pouvoir comparer les dynamiques obtenues grâce aux modèles mathématiques construits sur ces hypothèses et les dynamiques obtenues par des approches informatiques de type 'individu centré'. Là encore, la modélisation de systèmes complexes ferait clairement appel à un travail d'interface entre mathématique-informatique et le domaine d'application qui est ici la biologie.

Pour finir, il est intéressant de remarquer que les travaux développés dans cette thèse montrent une fois de plus l'intérêt de la modélisation en biologie tant pour répondre à des questions de recherche fondamentale que pour répondre à des questions d'intérêt socio-économique, ici un problème de santé publique. Les unes comme les autres nous obligent en effet à réfléchir au fonctionnement et à l'évolution de systèmes biologiques complexes. L'approche réductionniste adoptée a évidemment des limites, mais elle a le mérite essentiel de permettre d'explorer le comportement dynamique de ces systèmes biologiques dans de nombreuses conditions qu'il est souvent inenvisageable d'explorer expérimentalement.

## Références

- Abad-Franch, F., & Monteiro, F. A. (2007). Biogeography and evolution of Amazonian triatomines (Heteroptera: Reduviidae): implications for Chagas disease surveillance in humid forest ecoregions. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, *102 Suppl 1*, 57-70.
- Abrusán, G., & Krambeck, H.-J. (2006). Competition may determine the diversity of transposable elements. *Theoretical Population Biology*, *70*(3), 364-375. <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2006.05.001>
- Aerts, R., Honnay, O., & Van Nieuwenhuysse, A. (2018). Biodiversity and human health: mechanisms and evidence of the positive health effects of diversity in nature and green spaces. *British Medical Bulletin*, *127*(1), 5-22. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldy021>
- Anderson, R. M., & May, R. M. (1978). REGULATION AND STABILITY OF HOST-PARASITE POPULATION INTERACTIONS: I. REGULATORY PROCESSES. *The Journal of Animal Ecology*, *47*(1), 219. <https://doi.org/10.2307/3933>
- Anderson, R. M., & May, R. M. (1992). *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Arino, J., & Van den Driessche, P. (2006). Disease spread in metapopulations. *Fields Institute Communications*, *48*(1), 1–13.
- Arkhipova, I., & Meselson, M. (2005). Deleterious transposable elements and the extinction of asexuals. *BioEssays*, *27*(1), 76-85. <https://doi.org/10.1002/bies.20159>
- Aufderheide, A. C., Salo, W., Madden, M., Streit, J., Buikstra, J., Guhl, F., *et al.*, (2004). A 9,000-year record of Chagas' disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(7), 2034-2039. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307312101>
- Ayarpadikannan, S., & Kim, H.-S. (2014). The Impact of Transposable Elements in Genome Evolution and Genetic Instability and Their Implications in Various Diseases. *Genomics & Informatics*, *12*(3), 98-104. <https://doi.org/10.5808/GI.2014.12.3.98>
- Babu, S., & Nutman, T. B. (2016). Helminth-Tuberculosis Co-Infection: an Immunologic Perspective. *Trends in immunology*, *37*(9), 597-607. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.07.005>
- Bacaër, N. (2011). Ross and malaria (1911). *A Short History of Mathematical Population Dynamics* (p. 65-69). London: Springer London. [https://doi.org/10.1007/978-0-85729-115-8\\_12](https://doi.org/10.1007/978-0-85729-115-8_12)
- Barbour, A. G., & Fish, D. (1993). The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science (New York, N.Y.)*, *260*(5114), 1610-1616.



- Barbu, C., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2010). Characterization of the Dispersal of Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata* through the Selection of Spatially Explicit Models. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(8), e777. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000777>
- Barbu, C., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2011). Evaluation of Spatially Targeted Strategies to Control Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata* Vector of Chagas Disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(5), e1045. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001045>
- Bargues, M. D., Schofield, C. J., & Dujardin, J. P. (2010). Classification and phylogeny of the Triatominae. In J. Telleria & M. Tibayrenc (Éd.), *American trypanosomiasis Chagas disease - One hundred years of research* (p. 117-147). Burlington: Elsevier.
- Barrón, M. G., Fiston-Lavier, A.-S., Petrov, D. A., & González, J. (2014). Population Genomics of Transposable Elements in *Drosophila*. *Annual Review of Genetics*, 48(1), 561-581. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120213-092359>
- Basáñez, M.-G., McCarthy, J. S., French, M. D., Yang, G.-J., Walker, M., Gambhir, M., *et al.* (2012). A Research Agenda for Helminth Diseases of Humans: Modelling for Control and Elimination. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(4), e1548. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001548>
- Bast, J., Schaefer, I., Schwander, T., Maraun, M., Scheu, S., & Kraaijeveld, K. (2016). No Accumulation of Transposable Elements in Asexual Arthropods. *Molecular Biology and Evolution*, 33(3), 697-706. <https://doi.org/10.1093/molbev/msv261>
- Bellard, C., Bertelsmeier, C., Leadley, P., Thuiller, W., & Courchamp, F. (2012). Impacts of climate change on the future of biodiversity. *Ecology letters*, 15(4), 365-377. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2011.01736.x>
- Belyayev, A. (2014). Bursts of transposable elements as an evolutionary driving force. *Journal of Evolutionary Biology*, 27(12), 2573-2584. <https://doi.org/10.1111/jeb.12513>
- Bérenger, J.-M., Pluot-Sigwalt, D., Pagès, F., Blanchet, D., & Aznar, C. (2009). The triatominae species of French Guiana (Heteroptera: Reduviidae). *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(8), 1111-1116.
- Bichsel, M., Barbour, A. D., & Wagner, A. (2010). The early phase of a bacterial insertion sequence infection. *Theoretical Population Biology*, 78(4), 278-288. <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2010.08.003>
- Biémont, C., & Vieira, C. (2005). What transposable elements tell us about genome organization and evolution: the case of *Drosophila*. *Cytogenetic and Genome Research*, 110(1-4), 25-34. <https://doi.org/10.1159/000084935>
- Biémont, C., & Vieira, C. (2006). Genetics: Junk DNA as an evolutionary force. *Nature*, 443(7111), 521-524. <https://doi.org/10.1038/443521a>

- Blanc-Mathieu, R., Krasovec, M., Hebrard, M., Yau, S., Desgranges, E., Martin, J., *et al.* (2017). Population genomics of picophytoplankton unveils novel chromosome hypervariability. *Science Advances*, 3(7), e1700239. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1700239>
- Blot, M. (1994). Transposable elements and adaptation of host bacteria. *Genetica*, 93(1), 5-12. <https://doi.org/10.1007/BF01435235>
- Bomblies, A. (2014). Agent-based modeling of malaria vectors: the importance of spatial simulation. *Parasites & vectors*, 7(1), 308.
- Bonini, C. P. (1963). *Simulation of information and decision systems in the firm*. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall. <https://catalog.hathitrust.org/Record/001326290>
- Bourbaki, N. (2006). *Théorie des ensembles*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Brauer, F. (2008). Compartmental models in epidemiology. In *Mathematical epidemiology* (p. 19–79). Springer.
- Brookfield, J. F. Y. (2005). THE ECOLOGY OF THE GENOME — MOBILE DNA ELEMENTS AND THEIR HOST. *Nature Reviews Genetics*, 6(2), 128-136. <https://doi.org/10.1038/nrg1524>
- Cardinale, B. J., Duffy, J. E., Gonzalez, A., Hooper, D. U., Perrings, C., Venail, P., *et al.* (2012). Biodiversity loss and its impact on humanity. *Nature*, 486(7401), 59-67. <https://doi.org/10.1038/nature11148>
- Carreira, J. C. A., Jansen, A. M., de Nazareth Meirelles, M., Costa e Silva, F., & Lenzi, H. L. (2001). Trypanosoma cruzi in the Scent Glands of Didelphis marsupialis: The Kinetics of Colonization. *Experimental Parasitology*, 97(3), 129-140. <https://doi.org/10.1006/expr.2001.4603>
- Carvalho, A. R. M., & Pinto, C. M. A. (2014). A coinfection model for HIV and HCV. *Biosystems*, 124, 46-60. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2014.08.004>
- Casacuberta, E., & González, J. (2013). The impact of transposable elements in environmental adaptation. *Molecular Ecology*, 22(6), 1503-1517. <https://doi.org/10.1111/mec.12170>
- Castillo-Chavez, C., Wang, X., Torres-Garcia, G., Thompson, D., Saucedo, O., & Prosper, O. (2011). Modeling control strategies for concurrent epidemics of seasonal and pandemic H1N1 influenza. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8(1), 141-170. <https://doi.org/10.3934/mbe.2011.8.141>
- Castro Sanchez, A. Y., Aerts, M., Shkedy, Z., Vickerman, P., Faggiano, F., Salamina, G., & Hens, N. (2013). A mathematical model for HIV and hepatitis C co-infection and its assessment from a statistical perspective. *Epidemics*, 5(1), 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2013.01.002>
- Caswell, H. (2001). *Matrix Population Models: Construction, Analysis, and Interpretation* (Second). Sunderland, Mass: Sinauer Associates.
- Chapman, L. A. C., Dyson, L., Courtenay, O., Chowdhury, R., Bern, C., Medley, G. F., & Hollingsworth, T. D. (2015). Quantification of the natural history of

- visceral leishmaniasis and consequences for control. *Parasites & Vectors*, 8(1), 521. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1136-3>
- Charlesworth, B., & Charlesworth, D. (1983). The population dynamics of transposable elements. *Genetics Research*, 42(1), 1-27. <https://doi.org/10.1017/S0016672300021455>
- Charlesworth, B., & Langley, C. H. (1989). THE POPULATION GENETICS OF DROSOPHILA TRANSPOSABLE ELEMENTS. *Annual review of genetics*, 23(1), 251–287. <https://doi-org.insb.bib.cnrs.fr/10.1146/annurev.ge.23.120189.001343>
- Cissé, B., El Yacoubi, S., & Gourbière, S. (2014). The Basic Reproduction Number for Chagas Disease Transmission Using Cellular Automata. In J. Waş, G. C. Sirakoulis, & S. Bandini (Éd.), *Cellular Automata* (Vol. 8751, p. 278-287). Cham: Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-11520-7\\_29](https://doi.org/10.1007/978-3-319-11520-7_29)
- Cissé, B., El Yacoubi, S., & Gourbière, S. (2016). The spatial reproduction number in a cellular automaton model for vector-borne diseases applied to the transmission of Chagas disease. *SIMULATION*, 92(2), 141-152. <https://doi.org/10.1177/0037549715626520>
- CNRS, & Muséum Toulouse. (2018, février 4). Les systèmes complexes. *Kiosque*, (27).
- Coffey, L. L., Failloux, A.-B., & Weaver, S. C. (2014). Chikungunya Virus–Vector Interactions. *Viruses*, 6(11), 4628-4663. <https://doi.org/10.3390/v6114628>
- Cohen, J. E. (2004). Mathematics Is Biology's Next Microscope, Only Better; Biology Is Mathematics' Next Physics, Only Better. *PLoS Biology*, 2(12), e439. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020439>
- Cordovez, J. M., Rendon, L. M., Gonzalez, C., & Guhl, F. (2014). Using the basic reproduction number to assess the effects of climate change in the risk of Chagas disease transmission in Colombia. *Acta Tropica*, 129, 74-82. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.10.003>
- Coskun, H. (2018). Dynamic Ecological System Analysis. *ArXiv:1812.00750 [Cs, Math, q-Bio]*. <https://doi.org/10.31219/osf.io/35xkb>
- Costantino, R. F., Desharnais, R. A., Cushing, J. M., & Dennis, B. (1997). Chaotic Dynamics in an Insect Population. *Science*, 275(5298), 389-391. <https://doi.org/10.1126/science.275.5298.389>
- Dhanao, A., Hassan, S. S., Ngim, C. F., Lau, C. F., Chan, T. S., Adnan, N. A. A., et al. (2016). Impact of dengue virus (DENV) co-infection on clinical manifestations, disease severity and laboratory parameters. *BMC Infectious Diseases*, 16. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1731-8>
- Dieckmann, U., Metz, J. A. J., Sabelis, M. W., & Sigmund, K. (2002). *Adaptive dynamics of infectious diseases*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., & Metz, J. A. J. (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(4), 365-382. <https://doi.org/10.1007/BF00178324>
- Dobson, A., & Hudson, P. (2008). The interaction between the parasites and predators of Red Grouse *Lagopus lagopus scoticus*. *Ibis*, 137, S87-S96. <https://doi.org/10.1111/j.1474-919X.1995.tb08463.x>
- Dolgin, E. S., & Charlesworth, B. (2006). The Fate of Transposable Elements in Asexual Populations. *Genetics*, 174(2), 817-827. <https://doi.org/10.1534/genetics.106.060434>
- Dumonteil, E. (1999). Update on Chagas' disease in Mexico. *salud Pública de México*, 41(4), 322-327.
- Dumonteil, E., & Gourbiere, S. (2004). Predicting *Triatoma dimidiata* abundance and infection rate: A risk map for natural transmission of Chagas disease in the Yucatan Peninsula of Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 70(5), 514-519.
- Dumonteil, E., Nouvellet, P., Rosecrans, K., Ramirez-Sierra, M. J., Gamboa-Leon, R., Cruz-Chan, V., *et al.* (2013). Eco-Bio-Social Determinants for House Infestation by Non-domiciliated *Triatoma dimidiata* in the Yucatan Peninsula, Mexico. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002466>
- Dumonteil, Eric, Ramirez-Sierra, M.-J., Pérez-Carrillo, S., Teh-Poot, C., Herrera, C., Gourbière, S., & Waleckx, E. (2018). Detailed ecological associations of triatomines revealed by metabarcoding and next-generation sequencing: implications for triatomine behavior and *Trypanosoma cruzi* transmission cycles. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22455-x>
- Early, R., Bradley, B. A., Dukes, J. S., Lawler, J. J., Olden, J. D., Blumenthal, D. M., *et al.* (2016). Global threats from invasive alien species in the twenty-first century and national response capacities. *Nature Communications*, 7, 12485. <https://doi.org/10.1038/ncomms12485>
- El Baidouri, M., Carpentier, M.-C., Cooke, R., Gao, D., Lasserre, E., Llauro, C., *et al.* (2014). Widespread and frequent horizontal transfers of transposable elements in plants. *Genome Research*, 24(5), 831-838. <https://doi.org/10.1101/gr.164400.113>
- Elbarbary, R. A., Lucas, B. A., & Maquat, L. E. (2016). Retrotransposons as regulators of gene expression. *Science*, 351(6274), aac7247-aac7247. <https://doi.org/10.1126/science.aac7247>
- Enger, K. S., Ordoñez, R., Wilson, M. L., & Ramsey, J. M. (2004). Evaluation of Risk Factors for Rural Infestation by *Triatoma pallidipennis* (Hemiptera: Triatominae), a Mexican Vector of Chagas Disease. *Journal of Medical Entomology*, 41(4), 760-767. <https://doi.org/10.1603/0022-2585-41.4.760>
- Erazo, D., Cordovez, J., Cabrera, C., Calzada, J. E., Saldaña, A., & Gottdenker, N. L. (2017). Modelling the influence of host community composition in a

- sylvatic *Trypanosoma cruzi* system. *Parasitology*, 1-9.  
<https://doi.org/10.1017/S0031182017001287>
- Estofolete, C. F., Terzian, A. C. B., Colombo, T. E., de Freitas Guimarães, G., Ferraz, H. C., da Silva, R. A., *et al.* (2018). Co-infection between Zika and different Dengue serotypes during DENV outbreak in Brazil. *Journal of Infection and Public Health*. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.09.007>
- Fablet, M., & Vieira, C. (2011). Evolvability, epigenetics and transposable elements. *Biomolecular Concepts*, 2(5), 333-341.  
<https://doi.org/10.1515/BMC.2011.035>
- Fehér, T., Bogos, B., Méhi, O., Fekete, G., Csörgő, B., Kovács, K., *et al.* (2012). Competition between Transposable Elements and Mutator Genes in Bacteria. *Molecular Biology and Evolution*, 29(10), 3153-3159.  
<https://doi.org/10.1093/molbev/mss122>
- Fenton, A. (2008). Worms and germs: the population dynamic consequences of microparasite-macroparasite co-infection. *Parasitology*, 135(13), 1545.  
<https://doi.org/10.1017/S003118200700025X>
- Flores-Ferrer, A., Marcou, O., Waleckx, E., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2018). Evolutionary ecology of Chagas disease; what do we know and what do we need? *Evolutionary Applications*, 11(4), 470-487.  
<https://doi.org/10.1111/eva.12582>
- Foley, S. L., Johnson, T. J., Ricke, S. C., Nayak, R., & Danzeisen, J. (2013). Salmonella Pathogenicity and Host Adaptation in Chicken-Associated Serovars. *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR*, 77(4), 582-607. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00015-13>
- Fosse, J. (2018, mai 15). Les services rendus par la biodiversité et les écosystèmes. Quelle prise en compte dans les politiques publiques? Consulté 27 février 2019, à l'adresse <https://www.strategie.gouv.fr/point-de-vue/services-rendus-biodiversite-ecosystemes-prise-compte-politiques-publiques>
- Fressoz, J.-B., & Bonneuil, C. (2013). *L'Événement Anthropocène* (Seuil). Paris. Consulté à l'adresse <http://www.seuil.com/ouvrage/l-evenement-anthropocene-jean-baptiste-fressoz/9782021135008>
- Frost, L. S., Leplae, R., Summers, A. O., & Toussaint, A. (2005). Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. *Nature Reviews. Microbiology*, 3(9), 722-732. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1235>
- Gaba, S., & Gourbière, S. (2008). To delay once or twice: the effect of hypobiosis and free-living stages on the stability of host-parasite interactions. *Journal of The Royal Society Interface*, 5(25), 919-928.  
<https://doi.org/10.1098/rsif.2007.1282>
- Gao, C., Ren, X., Mason, A. S., Liu, H., Xiao, M., Li, J., & Fu, D. (2014). Horizontal gene transfer in plants. *Functional & Integrative Genomics*, 14(1), 23-29.  
<https://doi.org/10.1007/s10142-013-0345-0>

- Georgieva, A. Y., Gordon, E. R. L., & Weirauch, C. (2017). Sylvatic host associations of Triatominae and implications for Chagas disease reservoirs: a review and new host records based on archival specimens. *PeerJ*, 5, e3826. <https://doi.org/10.7717/peerj.3826>
- Gilbert, C., & Cordaux, R. (2017). Viruses as vectors of horizontal transfer of genetic material in eukaryotes. *Current Opinion in Virology*, 25, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.06.005>
- Gilbert, C., & Peccoud, J. (2016). Les éléments génétiques mobiles d'insectes sautent fréquemment dans les génomes de virus. *médecine/sciences*, 32(11), 1017-1019. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163211019>
- Gilbert, C., Peccoud, J., Chateigner, A., Moumen, B., Cordaux, R., & Herniou, E. A. (2016). Continuous Influx of Genetic Material from Host to Virus Populations. *PLOS Genetics*, 12(2), e1005838. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005838>
- Gilbert, C., Schaack, S., Pace II, J. K., Brindley, P. J., & Feschotte, C. (2010). A role for host–parasite interactions in the horizontal transfer of transposons across phyla. *Nature*, 464(7293), 1347-1350. <https://doi.org/10.1038/nature08939>
- Glauche, I., Moore, K., Thielecke, L., Horn, K., Loeffler, M., & Roeder, I. (2009). Stem Cell Proliferation and Quiescence—Two Sides of the Same Coin. *PLoS Computational Biology*, 5(7), e1000447. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000447>
- González, J., Lenkov, K., Lipatov, M., Macpherson, J. M., & Petrov, D. A. (2008). High rate of recent transposable element-induced adaptation in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Biology*, 6(10), e251-e251. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060251>
- Gottdenker, N. L., Chaves, L. F., Calzada, J. E., Saldaña, A., & Carroll, C. R. (2012). Host Life History Strategy, Species Diversity, and Habitat Influence *Trypanosoma cruzi* Vector Infection in Changing Landscapes. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(11), e1884. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001884>
- Gourbière, S., Dorn, P., Tripet, F., & Dumonteil, E. (2011). Genetics and evolution of triatomines: from phylogeny to vector control. *Heredity*, 108(3), 190–202. <https://doi.org/10.1038/hdy.2011.71>
- Gourbière, S., Dumonteil, E., Rabinovich, J. E., Minkoue, R., & Menu, F. (2008). Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by non-domiciliated Chagas disease vectors in the Yucatan Peninsula, Mexico. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 78(1), 133–139.
- Gourbière, S., Morand, S., & Waxman, D. (2015). Fundamental Factors Determining the Nature of Parasite Aggregation in Hosts. *PLOS ONE*, 10(2), e0116893. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116893>
- Grad, Y. H., Miller, J. C., & Lipsitch, M. (2012). Cholera Modeling: Challenges to Quantitative Analysis and Predicting the Impact of Interventions.

- Epidemiology* (Cambridge, Mass.), 23(4), 523-530.  
<https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182572581>
- Greenwood, P. E., & Gordillo, L. F. (2009). Stochastic Epidemic Modeling. In G. Chowell, J. M. Hyman, L. M. A. Bettencourt, & C. Castillo-Chavez (Éd.), *Mathematical and Statistical Estimation Approaches in Epidemiology* (p. 31-52). Dordrecht: Springer Netherlands. [https://doi.org/10.1007/978-90-481-2313-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-90-481-2313-1_2)
- Groenenboom, M. A. C., & Hogeweg, P. (2008). The dynamics and efficacy of antiviral RNA silencing: A model study. *BMC Systems Biology*, 2, 28. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-2-28>
- Groenenboom, M. A. C., & Hogeweg, P. (2012). Modelling the dynamics of viral suppressors of RNA silencing. *Journal of the Royal Society Interface*, 9(68), 436-447. <https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0361>
- Hamada, M., & Takasu, F. (2019). Equilibrium properties of the spatial SIS model as a point pattern dynamics - How is infection distributed over space? *Journal of Theoretical Biology*, 468, 12-26. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2019.02.005>
- Hara, A., & Iwasa, Y. (2019). Coupled dynamics of intestinal microbiome and immune system—A mathematical study. *Journal of Theoretical Biology*, 464, 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.12.021>
- Harnevo, L. E., & Agur, Z. (1991). The dynamics of gene amplification described as a multitype compartmental model and as a branching process. *Mathematical Biosciences*, 103(1), 115-138. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(91\)90094-Y](https://doi.org/10.1016/0025-5564(91)90094-Y)
- Hooper, D. U., Chapin, F. S., Ewel, J. J., Hector, A., Inchausti, P., Lavorel, S., et al. (2005). EFFECTS OF BIODIVERSITY ON ECOSYSTEM FUNCTIONING: A CONSENSUS OF CURRENT KNOWLEDGE. *Ecological Monographs*, 75(1), 3-35. <https://doi.org/10.1890/04-0922>
- Heltberg, M. L., Krishna, S., & Jensen, M. H. (2019). On chaotic dynamics in transcription factors and the associated effects in differential gene regulation. *Nature Communications*, 10(1), 71. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07932-1>
- Hethcote, H. W. (2000). The Mathematics of Infectious Diseases. *SIAM Review*, 42(4), 599-653. <https://doi.org/10.1137/S0036144500371907>
- Iboi, E., & Okuonghae, D. (2016). Population dynamics of a mathematical model for syphilis. *Applied Mathematical Modelling*, 40(5), 3573-3590. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2015.09.090>
- Imran, M., Usman, M., Malik, T., & Ansari, A. R. (2018). Mathematical analysis of the role of hospitalization/isolation in controlling the spread of Zika fever. *Virus Research*, 255, 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2018.07.002>

- Iranzo, J., & Koonin, E. V. (2018). How genetic parasites persist despite the purge of natural selection. *EPL (Europhysics Letters)*, 122(5), 58001. <https://doi.org/10.1209/0295-5075/122/58001>
- Jacquez, J. A., & Simon, C. P. (1993). The stochastic SI model with recruitment and deaths I. comparison with the closed SIS model. *Mathematical Biosciences*, 117(1), 77-125. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(93\)90018-6](https://doi.org/10.1016/0025-5564(93)90018-6)
- Jangam, D., Feschotte, C., & Betrán, E. (2017). Transposable Element Domestication As an Adaptation to Evolutionary Conflicts. *Trends in Genetics*, 33(11), 817-831. Samanta Cristina das Chagas <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.07.011>
- Jansen, A. M., & Roque, A. L. R. (2010). Domestic and wild mammalian reservoirs. In *American Trypanosomiasis: Chagas disease one hundred years of research* (2de éd., p. 249–276). <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123848765000113>
- Jansen, A. M., Xavier, S. C. C., & Roque, A. L. R. (2015). The multiple and complex and changeable scenarios of the *Trypanosoma cruzi* transmission cycle in the sylvatic environment. *Acta Tropica*, 151, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.07.018>
- Jansen, A. M., Xavier, S. C. C., & Roque, A. L. R. (2018). *Trypanosoma cruzi* transmission in the wild and its most important reservoir hosts in Brazil. *Parasites & Vectors*, 11(1), 502. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3067-2>
- Johnson, P. T. J., Ostfeld, R. S., & Keesing, F. (2015). Frontiers in research on biodiversity and disease. *Ecology Letters*, 18(10), 1119-1133. <https://doi.org/10.1111/ele.12479>
- Jordan, I. K., Rogozin, I. B., Glazko, G. V., & Koonin, E. V. (2003). Origin of a substantial fraction of human regulatory sequences from transposable elements. *Trends in Genetics*, 19(2), 68-72. [https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(02\)00006-9](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(02)00006-9)
- Keeling, M. J., & Rohani, P. (2008). *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. New Jersey: Princeton University Press. <https://press.princeton.edu/titles/8459.html>
- Keeling, P. J., & Palmer, J. D. (2008). Horizontal gene transfer in eukaryotic evolution. *Nature Reviews Genetics*, 9(8), 605-618. <https://doi.org/10.1038/nrg2386>
- Keesing, F., Holt, R. D., & Ostfeld, R. S. (2006). Effects of species diversity on disease risk. *Ecology Letters*, 9(4), 485-498. <https://doi.org/10.1111/j.1461-0248.2006.00885.x>
- Kinung'hi, S. M., Magnussen, P., Kaatano, G. M., Kishamawe, C., & Vennervald, B. J. (2014). Malaria and Helminth Co-Infections in School and Preschool Children: A Cross-Sectional Study in Magu District, North-Western Tanzania. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086510>



- Koutangni, T., Crépey, P., Woringer, M., Porgo, S., Bicaba, B. W., Tall, H., & Mueller, J. E. (2018). Compartmental models for seasonal hyperendemic bacterial meningitis in the African meningitis belt. *Epidemiology and Infection*, 1-11. <https://doi.org/10.1017/S0950268818002625>
- Kraaijeveld, K., & Bast, J. (2012). Transposable element proliferation as a possible side effect of endosymbiont manipulations. *Mobile Genetic Elements*, 2(5), 253-256. <https://doi.org/10.4161/mge.22878>
- Kribs-Zaleta, C. (2010). Estimating Contact Process Saturation in Sylvatic Transmission of *Trypanosoma cruzi* in the United States. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 4(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000656>
- Kuratowski, K. (1966). *INTRODUCTION A LA THÉORIE DES ENSEMBLES ET A LA TOPOLOGIE*. Genève : Institut de Mathématiques de l'Université de Genève.
- Langley, C. H., Montgomery, E., Hudson, R., Kaplan, N., & Charlesworth, B. (1988). On the role of unequal exchange in the containment of transposable element copy number. *Genetical Research*, 52(3), 223-235.
- Le Rouzic, A., B., T. S., & Capy, P. (2007). Long-term evolution of transposable elements. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(49), 19375-19380. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705238104>
- Le Rouzic, A., & Capy, P. (2005). The First Steps of Transposable Elements Invasion: Parasitic Strategy vs. Genetic Drift. *Genetics*, 169(2), 1033-1043. <https://doi.org/10.1534/genetics.104.031211>
- Lee, K. A. (2006). Linking immune defenses and life history at the levels of the individual and the species. *Integrative and Comparative Biology*, 46(6), 1000-1015. <https://doi.org/10.1093/icb/icl049>
- Leonardo, T. E., & Nuzhdin, S. V. (2002). Intracellular battlegrounds: conflict and cooperation between transposable elements. *Genetical Research*, 80(3), 155-161.
- Levi, T., Keesing, F., Holt, R. D., Barfield, M., & Ostfeld, R. S. (2016). Quantifying dilution and amplification in a community of hosts for tick-borne pathogens. *Ecological Applications*, 26(2), 484-498. <https://doi.org/10.1890/15-0122>
- Li, M.-T., Sun, G.-Q., Zhang, J., & Jin, Z. (2013). Global Dynamic Behavior of a Multigroup Cholera Model with Indirect Transmission. *Discrete Dynamics in Nature and Society*, 2013, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2013/703826>
- Li, Z.-W., Hou, X.-H., Chen, J.-F., Xu, Y.-C., Wu, Q., González, J., & Guo, Y.-L. (2018). Transposable Elements Contribute to the Adaptation of *Arabidopsis thaliana*. *Genome Biology and Evolution*, 10(8), 2140-2150. <https://doi.org/10.1093/gbe/evy171>
- López-Cancino, S. A., Tun-Ku, E., De la Cruz-Felix, H. K., Ibarra-Cerdeña, C. N., Izeta-Alberdi, A., Pech-May, A., et al. (2015). Landscape ecology of *Trypanosoma cruzi* in the southern Yucatan Peninsula. *Acta Tropica*, 151, 58-72. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.07.021>

- Lynch, V. J. (2016). GENETICS. A copy-and-paste gene regulatory network. *Science (New York, N.Y.)*, 351(6277), 1029-1030. <https://doi.org/10.1126/science.aaf2977>
- Mandal, S., Sarkar, R. R., & Sinha, S. (2011). Mathematical models of malaria - a review. *Malaria Journal*, 10, 202. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-10-202>
- Mari, L., Bertuzzo, E., Righetto, L., Casagrandi, R., Gatto, M., Rodriguez-Iturbe, I., & Rinaldo, A. (2012). Modelling cholera epidemics: the role of waterways, human mobility and sanitation. *Journal of The Royal Society Interface*, 9(67), 376-388. <https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0304>
- Marx, F. M., Yaesoubi, R., Menzies, N. A., Salomon, J. A., Bilinski, A., Beyers, N., & Cohen, T. (2018). Tuberculosis control interventions targeted to previously treated people in a high-incidence setting: a modelling study. *The Lancet Global Health*, 6(4), e426-e435. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30022-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30022-6)
- Massad, E., Coutinho, F. a. B., Burattini, M. N., & Amaku, M. (2010). Estimation of R0 from the initial phase of an outbreak of a vector-borne infection. *Tropical Medicine & International Health*, 15(1), 120-126. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02413.x>
- Mauricio, R. (2004). Can ecology help genomics: the genome as ecosystem? *Genetica*, 123, 205-209.
- Mauricio, R. (2005). *Genetics of Adaptation*. Dordrecht: Springer Netherlands.
- May, R. M. (1976). Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature*, 261, 459-467.
- May, R. M., & Anderson, R. M. (1978). REGULATION AND STABILITY OF HOST-PARASITE POPULATION INTERACTIONS: II. DESTABILIZING PROCESSES. *The Journal of Animal Ecology*, 249-267.
- Mhimbira, F., Hella, J., Said, K., Kamwela, L., Sasamalo, M., Maroa, T., *et al.* (2017). Prevalence and clinical relevance of helminth co-infections among tuberculosis patients in urban Tanzania. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(2), e0005342. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005342>
- Mi, S., Lee, X., Li, X., Veldman, G. M., Finnerty, H., Racie, L., *et al.* (2000). Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature*, 403(6771), 785-789. <https://doi.org/10.1038/35001608>
- Miller, W. J., & Capy, P. (2004). Mobile genetic elements as natural tools for genome evolution. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 260, 1-20. <https://doi.org/10.1385/1-59259-755-6:001>
- Milner, F. A., & Zhao, R. (2010). A New Mathematical Model of Syphilis. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 5(6), 96-108. <https://doi.org/10.1051/mmnp/20105605>
- Moiroux, N., Bio-Bangana, A. S., Djènantin, A., Chandre, F., Corbel, V., & Guis, H. (2013). Modelling the risk of being bitten by malaria vectors in a vector

- control area in southern Benin, west Africa. *Parasites & vectors*, 6(1), 71. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-6-71>
- Erazo, D., Cordovez, J., Cabrera, C., Calzada, J. E., Saldaña, A., & Gottdenker, N. L. (2017). Modelling the influence of host community composition in a sylvatic *Trypanosoma cruzi* system. *Parasitology*, 1-9. <https://doi.org/10.1017/S0031182017001287>
- Gourbière, S., Morand, S., & Waxman, D. (2015). Fundamental Factors Determining the Nature of Parasite Aggregation in Hosts. *PLOS ONE*, 10(2), e0116893. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116893>
- Johnson, P. T. J., Ostfeld, R. S., & Keesing, F. (2015). Frontiers in research on biodiversity and disease. *Ecology Letters*, 18(10), 1119-1133. <https://doi.org/10.1111/ele.12479>
- Moiroux, N., Bio-Bangana, A. S., Djènotin, A., Chandre, F., Corbel, V., & Guis, H. (2013). Modelling the risk of being bitten by malaria vectors in a vector control area in southern Benin, west Africa. *Parasites & vectors*, 6(1), 71. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-6-71>
- Morand, S., Krasnov, B. R., & Poulin, R. (2006). *Micromammals and Macroparasites: From Evolutionary Ecology to Management*. Japan : Springer. XV, 647. <https://www.springer.com/la/book/9784431360247>
- Péneau, J., Nguyen, A., Flores-Ferrer, A., Blanchet, D., & Gourbière, S. (2016). Amazonian Triatomine Biodiversity and the Transmission of Chagas Disease in French Guiana: In Medio Stat Sanitas. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(2), e0004427. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004427>
- Mukherjee, S., Dutta, S. K., Sengupta, S., & Tripathi, A. (2017). Evidence of dengue and chikungunya virus co-infection and circulation of multiple dengue serotypes in a recent Indian outbreak. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 36(11), 2273-2279. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-3061-1>
- Munson-McGee, J. H., Peng, S., Dewerff, S., Stepanauskas, R., Whitaker, R. J., Weitz, J. S., & Young, M. J. (2018). A virus or more in (nearly) every cell: ubiquitous networks of virus–host interactions in extreme environments. *The ISME Journal*, 12(7), 1706. <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0071-7>
- Nakata, Y., Getto, P., Marciniak-Czochra, A., & Alarcón, T. (2012). Stability analysis of multi-compartment models for cell production systems. *Journal of Biological Dynamics*, 6(sup1), 2-18. <https://doi.org/10.1080/17513758.2011.558214>
- Negi, P., Rai, A. N., & Suprasanna, P. (2016). Moving through the Stressed Genome: Emerging Regulatory Roles for Transposons in Plant Stress Response. *Frontiers in Plant Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.01448>

- Njagarah, J. B. H., & Nyabadza, F. (2015). Modelling Optimal Control of Cholera in Communities Linked by Migration. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2015, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2015/898264>
- Nouvellet, P., Cucunubá, Z. M., & Gourbière, S. (2015). Chapter Four - Ecology, Evolution and Control of Chagas Disease: A Century of Neglected Modelling and a Promising Future. In R. M. A. and M. G. Basáñez (Ed.), *Advances in Parasitology* (Vol. 87, p. 135-191). Academic Press. Consulté à l'adresse <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X14000050>
- O' Cinneide, C. (1984). A compartmental model in a random environment. *Advances in Applied Probability*, 16(01), 28. <http://dx.doi.org/10.1017/S0001867800022308>
- Ogden, N., Radojevic, M., Wu, X., Duvvuri, V., Leighton, P., & Wu, J. (2014). Estimated Effects of Projected Climate Change on the Basic Reproductive Number of the Lyme Disease Vector *Ixodes scapularis*. *Environmental health perspectives*, 122. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307799>
- Okuonghae, D., & Ikhimwin, B. O. (2016). Dynamics of a Mathematical Model for Tuberculosis with Variability in Susceptibility and Disease Progressions Due to Difference in Awareness Level. *Frontiers in Microbiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01530>
- Ostfeld, R. S., & LoGiudice, K. (2003). Community Disassembly, Biodiversity Loss, and the Erosion of an Ecosystem Service. *Ecology*, 84(6), 1421-1427. <https://doi.org/10.1890/02-3125>
- Otto, S. P., & Day, T. (2007). *A Biologist's Guide to Mathematical Modeling in Ecology and Evolution*. Princeton University Press.
- Ozcaglar, C., Shabbeer, A., Vandenberg, S. L., Yener, B., & Bennett, K. P. (2012). Epidemiological models of Mycobacterium tuberculosis complex infections. *Mathematical Biosciences*, 236(2), 77-96. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2012.02.003>
- Palazzo, A. F., & Gregory, T. R. (2014). The Case for Junk DNA. *PLoS Genetics*, 10(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004351>
- Peacock, S. J., Bouhours, J., Lewis, M. A., & Molnár, P. K. (2018). Macroparasite dynamics of migratory host populations. *Theoretical Population Biology*, 120, 29-41. <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2017.12.005>
- Péneau, J., Nguyen, A., Flores-Ferrer, A., Blanchet, D., & Gourbière, S. (2016). Amazonian Triatomine Biodiversity and the Transmission of Chagas Disease in French Guiana: In Medio Stat Sanitas. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(2), e0004427. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004427>
- Platt, R. N., Vandewege, M. W., & Ray, D. A. (2018). Mammalian transposable elements and their impacts on genome evolution. *Chromosome Research*, 26(1), 25-43. <https://doi.org/10.1007/s10577-017-9570-z>
- Poulin, R. (2007). Are there general laws in parasite ecology? *Parasitology*, 134(Pt 6), 763-776. <https://doi.org/10.1017/S0031182006002150>

- Pritham, E. J. (2009). Transposable Elements and Factors Influencing their Success in Eukaryotes. *The Journal of Heredity*, 100(5), 648-655. <https://doi.org/10.1093/jhered/esp065>
- Rabinovich, J. E., & Himschoot, P. (1990). A population-dynamics simulation model of the main vectors of Chagas' Disease transmission, *Thodnius prolixus* and *Triatoma infestans*. *Ecological Modelling*, 52, 249-266. [https://doi.org/10.1016/0304-3800\(90\)90019-D](https://doi.org/10.1016/0304-3800(90)90019-D)
- Rabinovich, J., Schweigmann, N., Yohai, V., & Wisnivesky-Colli, C. (2001). Probability of *Trypanosoma cruzi* transmission by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) to the opossum *Didelphis albiventris* (Marsupialia: Didelphidae). *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 65(2), 125–130.
- Ramirez-Sierra, M. J., Herrera-Aguilar, M., Gourbière, S., & Dumonteil, E. (2010). Patterns of house infestation dynamics by non-domiciliated *Triatoma dimidiata* reveal a spatial gradient of infestation in rural villages and potential insect manipulation by *Trypanosoma cruzi*: Patterns of house infestation dynamics by non-domiciliated *Triatoma dimidiata*. *Tropical Medicine & International Health*, 15(1), 77-86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02422.x>
- Ramsey, J. M., Gutiérrez-Cabrera, A. E., Salgado-Ramírez, L., Peterson, A. T., Sánchez-Cordero, V., & Ibarra-Cerdeña, C. N. (2012). Ecological connectivity of *Trypanosoma cruzi* reservoirs and *Triatoma pallidipennis* hosts in an anthropogenic landscape with endemic Chagas disease. *PLoS One*, 7(9), e46013.
- Rankin, D. J., Bichsel, M., & Wagner, A. (2010). Mobile DNA can drive lineage extinction in prokaryotic populations: Mobile DNA can drive lineage extinction in prokaryotic populations. *Journal of Evolutionary Biology*, 23(11), 2422-2431. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2010.02106.x>
- Raoult, D., & Forterre, P. (2008). Redefining viruses: lessons from Mimivirus. *Nature Reviews Microbiology*, 6(4), 315-319. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1858>
- Rascalou, G., Pontier, D., Menu, F., & Gourbiere, S. (2012). Emergence and Prevalence of Human Vector-Borne Diseases in Sink Vector Populations. *Plos One*, 7(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036858>
- Rassi Jr, A., Rassi, A., & Marin-Neto, J. A. (2010). Chagas disease. *The Lancet*, 375(9723), 1388-1402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)
- Roberts, M. G., & Dobson, A. P. (1995). The population dynamics of communities of parasitic helminths. *Mathematical Biosciences*, 126(2), 191-214. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(94\)00036-Y](https://doi.org/10.1016/0025-5564(94)00036-Y)
- Roberts, M. G. (1995). A pocket guide to host-parasite models. *Parasitology Today*, 11(5), 172–177. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(95\)80150-2](https://doi.org/10.1016/0169-4758(95)80150-2)
- Rocha, F. L., Roque, A. L. R., de Lima, J. S., Cheida, C. C., Lemos, F. G., de Azevedo, F. C., *et al.* (2013). *Trypanosoma cruzi* Infection in Neotropical

- Wild Carnivores (Mammalia: Carnivora): At the Top of the T. cruzi Transmission Chain. *PLoS ONE*, 8(7), e67463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067463>
- Roche, B., Rohani, P., Dobson, A. P., & Guégan, J.-F. (2013). The Impact of Community Organization on Vector-Borne Pathogens. *The American Naturalist*, 181(1), 1-11. <https://doi.org/10.1086/668591>
- Rocklöv, J., Quam, M. B., Sudre, B., German, M., Kraemer, M. U. G., Brady, O., *et al.* (2016). Assessing Seasonal Risks for the Introduction and Mosquito-borne Spread of Zika Virus in Europe. *EBioMedicine*, 9, 250-256. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.06.009>
- Rodriguez, F., Kenefick, A., & Arkhipova, I. (2017). LTR-Retrotransposons from Bdelloid Rotifers Capture Additional ORFs Shared between Highly Diverse Retroelement Types. *Viruses*, 9(4), 78. <https://doi.org/10.3390/v9040078>
- Ruiz-Pina, H. A., & Cruz-Reyes, A. (2002). The opossum *Didelphis virginiana* as a synanthropic reservoir of *Trypanosoma cruzi* in Dzidzilché, Yucatán, México. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 97(5), 613-620.
- Schaack, S., Gilbert, C., & Feschotte, C. (2010). Promiscuous DNA: horizontal transfer of transposable elements and why it matters for eukaryotic evolution. *Trends in ecology & evolution*, 25(9), 537-546. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2010.06.001>
- Schrader, L., Kim, J. W., Ence, D., Zimin, A., Klein, A., Wyschetzki, K., *et al.* (2014). Transposable element islands facilitate adaptation to novel environments in an invasive species. *Nature Communications*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms6495>
- Schmidt, K. A., & Ostfeld, R. S. (2001). Biodiversity and the Dilution Effect in Disease Ecology. *Ecology*, 82(3), 609. <https://doi.org/10.2307/2680183>
- Shaw, D. J., & Dobson, A. P. (1995). Patterns of macroparasite abundance and aggregation in wildlife populations: a quantitative review. *Parasitology*, 111(S1), S111. <https://doi.org/10.1017/S0031182000075855>
- Shub, M. (1987). *Global Stability of Dynamical Systems*. New York: Springer-Verlag. XII, 150. <https://www.springer.com/us/book/9780387962955>
- Slater, H., Gambhir, M., Parham, P., & Michael, E. (2013). Modelling Co-Infection with Malaria and Lymphatic Filariasis. *PLOS Computational Biology*, 9(6), e1003096. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003096>
- Sousa A. Bourgard C., Wahl L. M., & Gordo I. (2013). Rates of transposition in *Escherichia coli*. *Biology Letters*, 9(6), 20130838. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2013.0838>
- Stapley, J., Santure, A. W., & Dennis, S. R. (2015). Transposable elements as agents of rapid adaptation may explain the genetic paradox of invasive species. *Molecular Ecology*, 24(9), 2241-2252. <https://doi.org/10.1111/mec.13089>

- Stoll, R., & Enderton, H. (2018). Set theory. Consulté 21 février 2019, à l'adresse <https://www.britannica.com/science/set-theory>
- Tamay-Segovia, P., Blum-Domínguez, S. C., Núñez-Oreza, L. A., Martínez-Hernández, F., Gómez-Solano, M. I., Maldonado-Velázquez, M. G., & Retana-Guiascón, O. G. (2017). Presence of Virginia opossum (*Didelphis virginiana*) and Pic (*Triatoma dimidiata*) infected with *Trypanosoma cruzi* in urban areas: preliminary evaluation in the city of Campeche, Mexico. *Austral journal of veterinary sciences*, 49(1), 35-38.
- Teixeira, A. R., Nascimento, R. J., & Sturm, N. R. (2006). Evolution and pathology in Chagas disease: a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 101(5), 463–491.
- Teixeira, A. R., Monteiro, P. S., Rebelo, J. M., Argañaraz, E. R., Vieira, D., Lauria-Pires, L., *et al.* (2001). Emerging Chagas disease: trophic network and cycle of transmission of *Trypanosoma cruzi* from palm trees in the Amazon. *Emerging Infectious Diseases*, 7(1), 100-112.
- Tindall, M. J., & Please, C. P. (2007). Modelling the Cell Cycle and Cell Movement in Multicellular Tumour Spheroids. *Bulletin of Mathematical Biology*, 69(4), 1147-1165. <https://doi.org/10.1007/s11538-006-9110-z>
- van de Lagemaat, L. N., Gagnier, L., Medstrand, P., & Mager, D. L. (2005). Genomic deletions and precise removal of transposable elements mediated by short identical DNA segments in primates. *Genome Research*, 15(9), 1243-1249. <https://doi.org/10.1101/gr.3910705>
- Upadhyay, R. K. (2000). Chaotic behaviour of population dynamic systems in ecology. *Mathematical and Computer Modelling*, 32(9), 1005-1015. [https://doi.org/10.1016/S0895-7177\(00\)00186-2](https://doi.org/10.1016/S0895-7177(00)00186-2)
- Venner, S., Feschotte, C., & Biéumont, C. (2009). Dynamics of transposable elements: towards a community ecology of the genome. *Trends in Genetics*, 25(7), 317-323. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2009.05.003>
- Venner, S., Miele, V., Terzian, C., Biéumont, C., Daubin, V., Feschotte, C., & Pontier, D. (2017). Ecological networks to unravel the routes to horizontal transposon transfers. *PLoS Biology*, 15(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2001536>
- Vinogradov, A. E. (2003). Selfish DNA is maladaptive: evidence from the plant Red List. *Trends in Genetics*, 19(11), 609-614. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2003.09.010>
- Vinogradov, A. E. (2004). Genome size and extinction risk in vertebrates. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 271(1549), 1701-1705. <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.2776>
- Vynnycky, E., & White, R. (2010). *An Introduction to Infectious Disease Modelling*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Waleckx, E., Gourbière, S., & Dumonteil, E. (2015). Intrusive versus domiciliated triatomines and the challenge of adapting vector control practices against

- Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(3), 324-338. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140409>
- Wang, J., & Liao, S. (2012). A generalized cholera model and epidemic–endemic analysis. *Journal of Biological Dynamics*, 6(2), 568-589. <https://doi.org/10.1080/17513758.2012.658089>
- Wang, X., & Zhao, X. (2017). Dynamics of a Time-Delayed Lyme Disease Model with Seasonality. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 16(2), 853-881. <https://doi.org/10.1137/16M1087916>
- Wang, Y., & Wu, H. (2019). Global dynamics of parasitism-competition systems with one host and multiple parasites. *Journal of Theoretical Biology*, 461, 268-275. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.10.053>
- Worden, L., & Porco, T. C. (2017). Products of Compartmental Models in Epidemiology. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. <https://doi.org/10.1155/2017/8613878>
- World Health Organisation. (2005). WHO reinvigorates role to fight 'big three' diseases. *Bulletin of the World Health Organization*, 83(3), 161-240.
- World Health Organisation. (2014, avril 7). Small bites big threats. Chagas. World Health Day. Consulté le 4 avril 2017, à l'adresse [https://www.paho.org/clap/index.php?option=com\\_content&view=article&id=212:dia-mundial-de-la-salud-2014-pequenas-picaduras-grandes-amenazas&Itemid=354&lang=en](https://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=212:dia-mundial-de-la-salud-2014-pequenas-picaduras-grandes-amenazas&Itemid=354&lang=en)
- World Health Organisation. (2019). Ecosystem goods and services for health. Consulté le 13 mars 2019, à l'adresse <https://www.who.int/globalchange/ecosystems/en/>
- Worm, B., Barbier, E. B., Beaumont, N., Duffy, J. E., Folke, C., Halpern, B. S., et al. (2006). Impacts of biodiversity loss on ocean ecosystem services. *Science (New York, N.Y.)*, 314(5800), 787-790. <https://doi.org/10.1126/science.1132294>
- Xia, Z.-Q., Wang, S.-F., Li, S.-L., Huang, L.-Y., Zhang, W.-Y., Sun, G.-Q., et al., (2015). Modeling the transmission dynamics of Ebola virus disease in Liberia. *Scientific Reports*, 5, 13857. <https://doi.org/10.1038/srep13857>
- Yamin, D., Jones, F. K., DeVincenzo, J. P., Gertler, S., Kobliler, O., Townsend, J. P., & Galvani, A. P. (2016). Vaccination strategies against respiratory syncytial virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(46), 13239-13244. <https://doi.org/10.1073/pnas.1522597113>
- Ye, J., Pérez-González, C. E., Eickbush, D. G., & Eickbush, T. H. (2005). Competition between R1 and R2 transposable elements in the 28S rRNA genes of insects. *Cytogenetic and Genome Research*, 110(1-4), 299-306. <https://doi.org/10.1159/000084962>
- Zeledón, R., Solano, G., Sáenz, G., & Swartzwelder, J. C. (1970). Wild reservoirs of *Trypanosoma cruzi* with special mention of the opossum, *Didelphis*



marsupialis, and its role in the epidemiology of Chagas' disease in an endemic area of Costa Rica. *The Journal of Parasitology*, 56(1), 38.

Zhu, D., Ren, J., & Zhu, H. (2018). Spatial-temporal basic reproduction number and dynamics for a dengue disease diffusion model: Spatial-temporal basic reproduction number and dynamics for a dengue disease diffusion model. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 41(14), 5388-5403. <https://doi.org/10.1002/mma.5085>

Zingales, B., Andrade, S. G., Briones, M. R., Campbell, D. A., Chiari, E., Fernandes, O., *et al.* (2009). A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 104(7), 1051-1054. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762009000700021>

Zingales, B., Miles, M. A., Campbell, D. A., Tibayrenc, M., Macedo, A. M., Teixeira, M. M., *et al.* (2012). The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol*, 12(2), 240-253. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.12.009>

## **Annexe 1** - Amazonian Triatomine Biodiversity and the Transmission of Chagas Disease in French Guiana: *In Medio Stat Sanitas*.

Péneau, J., Nguyen, A., **Flores-Ferrer, A.**, Blanchet, D., & Gourbière, S. (2016). Amazonian Triatomine Biodiversity and the Transmission of Chagas Disease in French Guiana: *In Medio Stat Sanitas*. PLOS Neglected Tropical Diseases, 10(2), e0004427. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004427>

RESEARCH ARTICLE

# Amazonian Triatomine Biodiversity and the Transmission of Chagas Disease in French Guiana: *In Medio Stat Sanitas*

Julie Péneau<sup>1,2</sup>\*, Anne Nguyen<sup>1</sup>, Alheli Flores-Ferrer<sup>1</sup>, Denis Blanchet<sup>2</sup>, Sébastien Gourbière<sup>1\*</sup>

**1** UMR 228 ESPACE-DEV-IMAGES, 'Institut de Modélisation et d'Analyses en Géo-Environnement et Santé', Université de Perpignan Via Domitia, Perpignan, France, **2** Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Centre Hospitalier de Cayenne and Faculté de Médecine, Equipe « Ecosystèmes Amazoniens et Pathologie Tropicale » (EA3593), Université de Antilles et de la Guyane, Cayenne, French Guiana

© These authors contributed equally to this work.

\* [gourbiere@univ-perp.fr](mailto:gourbiere@univ-perp.fr)



CrossMark  
click for updates

 OPEN ACCESS

**Citation:** Péneau J, Nguyen A, Flores-Ferrer A, Blanchet D, Gourbière S (2016) Amazonian Triatomine Biodiversity and the Transmission of Chagas Disease in French Guiana: *In Medio Stat Sanitas*. PLoS Negl Trop Dis 10(2): e0004427. doi:10.1371/journal.pntd.0004427

**Editor:** Ricardo E. Gürtler, Universidad de Buenos Aires, ARGENTINA

**Received:** November 20, 2015

**Accepted:** January 12, 2016

**Published:** February 11, 2016

**Copyright:** © 2016 Péneau et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the figures, tables, and supplementary material.

**Funding:** This work has benefited from an "Investissements d'Avenir" grant managed by Agence Nationale de la Recherche (CEBA, ref. ANR-10-LABX-25-01). This work was performed within the framework of the LABEX ECOFECT (ANR-11-LABX-0048) of Université de Lyon, within the program "Investissements d'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR). This work was supported by PO-FEDER

## Abstract

The effects of biodiversity on the transmission of infectious diseases now stand as a cornerstone of many public health policies. The upper Amazonia and Guyana shield are hot-spots of biodiversity that offer genuine opportunities to explore the relationship between the risk of transmission of Chagas disease and the diversity of its triatomine vectors. Over 730 triatomines were light-trapped in four geomorphological landscapes shaping French-Guiana, and we determined their taxonomic status and infection by *Trypanosoma cruzi*. We used a model selection approach to unravel the spatial and temporal variations in species abundance, diversity and infection. The vector community in French-Guiana is typically made of one key species (*Panstrongylus geniculatus*) that is more abundant than three secondary species combined (*Rhodnius pictipes*, *Panstrongylus lignarius* and *Eratyrus mucronatus*), and four other species that complete the assemblage. Although the overall abundance of adult triatomines does not vary across French-Guiana, their diversity increases along a coastal-inland gradient. These variations unravelled a non-monotonic relationship between vector biodiversity and the risk of transmission of Chagas disease, so that intermediate biodiversity levels are associated with the lowest risks. We also observed biannual variations in triatomine abundance, representing the first report of a biannual pattern in the risk of Chagas disease transmission. Those variations were highly and negatively correlated with the average monthly rainfall. We discuss the implications of these patterns for the transmission of *T. cruzi* by assemblages of triatomine species, and for the dual challenge of controlling Amazonian vector communities that are made of both highly diverse and mostly intrusive species.

TIMGED N°30195 (Trypanosomes d'Intérêt Médical en Guyane française—Epidémiologie et Diagnostic). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing Interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

## Author Summary

A major aspect of the evolution of Life on Earth is the contemporary loss of biodiversity. To understand the effects of biodiversity on biological phenomena is increasingly important. A key question is whether biodiversity facilitates or reduces infectious diseases transmission. Surprisingly, although many human pathogens are transmitted by arthropods, we still know little about the impact of their diversity on disease risk. We focused our investigation on French Guiana, a hot-spot of biodiversity, and looked at the effect of triatomine vector diversity on the risk of Chagas disease transmission, a major zoonosis in Latin American. We collected bugs in various locations and times, and quantified their infection by *Trypanosoma cruzi*. We showed that triatomine diversity varies between landscapes and that intermediate levels of diversity lead to minimal risks of transmission. Accordingly, losing vector biodiversity could have positive or negative effects on Chagas disease risk, depending on the pre-existing level of such diversity. A second key result emerging from this study is that highly diverse vector community can lead to biannual peaks of transmission of Chagas disease, which places populations in a "double jeopardy" each year. This calls for a better assessment and account of triatomine biodiversity in public health policy.

## Introduction

Tropical and sub-tropical countries from all over the globe are vulnerable to two of the major scientific and socio-economic issues faced by today's human societies; the loss of biodiversity and the burden of infectious diseases. These issues are linked one with another since a critical consequence of biodiversity loss on human well-being is its potential impact on the emergence and transmission of infectious diseases [1–3]. Zoonotic diseases spilling over from wild species to humans typically involve multiple hosts and/or vectors species, which happen to be the case for many of the Neglected Tropical Diseases (NTD) such as Chagas disease, leishmaniasis, Human African Trypanosomiasis, Onchocerciasis or Schistosomiasis. Understanding how changes in the diversity of those communities affect the transmission of human pathogens is then highly topical in the context of global changes [4–6], and is critical to the evaluation of ecosystem services and Eco-Health approaches intended to reduce the burden of NTD and other infectious diseases [7–9].

The effects of host biodiversity on transmission have been investigated for various human pathogens and comprehensive reviews have shown that, depending on the pathogens and/or the ecological contexts and scales, an increase in host species richness can either amplify or 'dilute' the transmission of infectious diseases to humans (see [10] for a review). Among NTD, host biodiversity seems to increase the transmission of Onchocerciasis and Schistosomiasis [10] and to reduce the risk of transmission of leishmaniasis [11], Chagas disease ([12,13] but see [14]) or Buruli Ulcer [15]. Together with various host species, there are often several hematophagous vector species involved in the transmission cycle of any given human vector-borne pathogen. There are about 30–40 species of Anopheles mosquitoes [16], 30 species of tsetse flies belonging to the *Glossina* genus [17], more than 20 species of sandflies [18], and up to 70 species of triatomine bugs [19] that are capable of transmitting malaria, African sleeping sickness, leishmaniasis and Chagas disease, respectively. The effect of such insect vector biodiversity has received much less attention despite vector-borne parasites being severely detrimental to human health, and while arthropod diversity is already responding to climate changes [20,21].

We investigated the effect of the diversity of triatomine species that are vectors of *Trypanosoma cruzi*, on the risk of transmission of Chagas disease. This parasitic disease, also known as the American trypanosomiasis, is a key NTD afflicting people of Latin America, with an estimated 6–7 million infected persons [22] and another 25 million at risk of infection [23]. The etiologic agent, *Trypanosoma cruzi*, is able to infect about half of the 140 known species of triatomines (Hemiptera: Reduviidae), all of these hematophagous species being suspected to transmit the parasite to a large diversity of vertebrate hosts (e.g. [19,24]). Although the fecal or ‘stercorarian’ transmission of *T. cruzi* makes the probability of host infection very low for any potentially infectious contact [25], vector transmission remains the main road of human infection as compared to congenital or oral transmission.

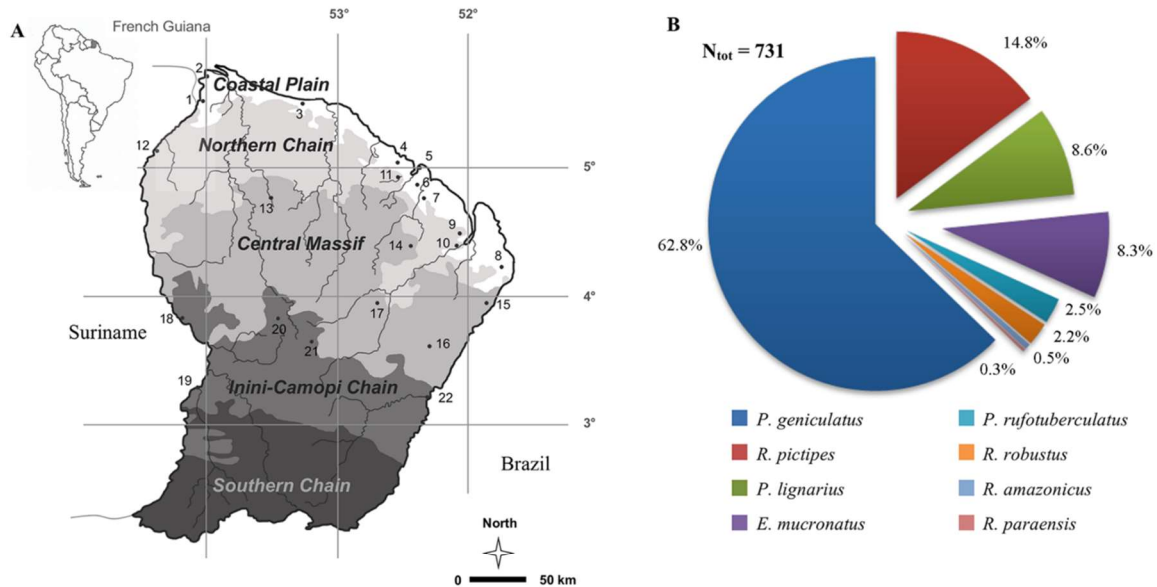
The major part of the ecology and control of the disease is focused on ‘domestic’ vector species that have adapted to human habitat and are able to set up colonies inside human dwellings [26 for a review]. In this context, vector species diversity is typically low, and vector control initiatives aim at reducing or eliminating triatomine house infestation by indoor insecticide spraying, which has proved to be efficient at various scales [27,28]. While such small vector species communities are representative of highly endemic areas, in many other places across Latin America the transmission of the disease is associated to ‘intrusive’ vectors (e.g. [26]). Although those vectors do not colonize houses, they can still transmit the disease to 1–5% (e.g. [29–31]) and up to 16% [32] of the population during their transitory stay inside human dwellings. In this entomological setting, where vector dispersal strongly connects the human and wild habitats in typical source-sink dynamics [33,34], vector diversity can be much higher as it reflects the biodiversity of the wild assemblages.

We focused our study on French-Guiana, one of the 21 areas endemic for Chagas disease [22,35], where 14 triatomines species have been previously reported [36]. This high species diversity represents a large fraction of over 27 recognized species of Amazonian triatomines [37]. In this ‘hot-spot’ of triatomine biodiversity, key domestic species are lacking and the vector community is made of intrusive species that are responsible for the transmission of the disease, whose prevalence can reach up to 7% in some communities [30]. Those are remarkable circumstances to investigate the effect of vector biodiversity on *T. cruzi* transmission. We combined longitudinal data on the abundance and diversity of triatomine species, molecular characterization of vector infection by *T. cruzi*, and mathematical modelling in order to infer the spatial and temporal variations in the species structure and the infectiveness of the vector community. We then combined these data to estimate the force of infection associated with each vector species and quantify their relative contributions to the overall risk of transmission of Chagas disease.

## Methods

### Study area

French Guiana is a 84 000 km<sup>2</sup> French overseas department located in South America, bordering on the northeast Atlantic coast between Suriname and Brazil at a latitude of 2–6° North (Fig 1A). The climate is equatorial with little variations in the monthly average temperature that stays around 25–26°C all year through, although the average high temperature increases from 28–29°C to 30–31°C in August–November. By contrast, rainfall that annually accounts for an average of 2 800 mm, varies strongly within year with rainy seasons of long (March–June) and short (December–January) durations, set apart by similarly long (July–November) and short (February) dry seasons [38,39]. The territory shows geological and topographic variations that lead to spatial heterogeneity in the nature of the soil. Those variations have allowed for a partition of French Guiana into geomorphologic landscapes (Fig 1A, [40]) that have been shown to be associated with the variations in plant [41] and vertebrate [42] communities. The



**Fig 1. French Guiana and the biodiversity of its triatomine community.** (A) French Guiana is partitioned into five geomorphologic landscapes: the Coastal Plain (CP), the Northern Chain (NC), the Central Massif (CM), the Inini-Camopi chain (IC), and the Southern chain. Black circles stand for the 22 field sites where triatomines were captured. A list of these sites with their GPS coordinate is provided in [S1 Table](#). (B) The 731 adult triatomines captured across the four sampled landscapes belonged to 8 species. The colour legend used to refer to each of these species (in all figures of the paper) appears at the bottom of Fig 1A.

doi:10.1371/journal.pntd.0004427.g001

Coastal Plain consists of a belt of marshy land and relatively low canopy with a dominance of Clusiaceae, Caesalpinioideae and Lecythidaceae developing on quaternary marine sediment. Behind this place, the land rises to higher mountains and plains. The Northern Chain is dominated by hills and a more diversified soil cover mixing clayic ferralsols with more sandy or loamy soils. The canopy is dominated by trees of the Lecythidaceae and Caesalpinioideae families. The central massif includes relatively flat relief of moderate elevation covered by well-drained ferralsols. Dominant tree families are Burseraceae, Mimosoideae and Caesalpinioideae, but one can also found palms. The Inini-Camopi chain is characterized by higher relief with many slopes and a high canopy and a large diversity of tree families that include many infrequent families such as Vochysiaceae, Malvaceae or Annonaceae. Finally, the Southern chain is characterized by very flat hills that remain partially inundated during the wet season. The canopy is typically low and discontinuous, with a high abundance of Burseraceae, Mimosoideae and Myristicaceae.

### Triatomine collections

Field collection of triatomines was carried out in 22 sites spread across 4 geomorphologic landscapes (Fig 1A, S1 Table). Because a large part of the French Guiana territory is hard to access, field sites were chosen both randomly and opportunistically, typically when boat or helicopter transportations were organized for large groups of scientists or local health/military authorities. The Southern chain was not sampled as this part of French Guiana mostly corresponds to uninhabited deep Amazonian forest. The 4 geomorphologic landscapes were labelled l = 1 (Coastal Plain), l = 2 (Northern Chain), l = 3 (Central Massif) and l = 4 (Inini-Camopi chain)

to indicate their position on the North-South gradient that spread from the Atlantic coast to the Amazonian frontier with Brazil. Insects were captured using light traps located in the syl-vatic environment during  $c_1 = 20$ ,  $c_2 = 58$ ,  $c_3 = 93$ , and  $c_4 = 85$  nights spent all along the year in the 4 landscapes. Light traps consisted of a vertical white sheet lit by a 250 watts mercury vapour lamp, combined with a 400 watts lamp fixed a few meters above ground on a tower platform to increase attractiveness. According to the PLoS open access policy, these data are available on request. Specimens landing on the sheet were collected, placed in individual plastic vials and brought to the laboratory for species determination, using the systematic revision of [43], and molecular diagnosis of infection by *T. cruzi*.

### Molecular diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection

The infection of triatomines by *T. cruzi* was tested on 651 insects. We used Polymerase Chain Reaction (PCR) amplification of *T. cruzi* kinetoplast DNA (kDNA) from rectal content. DNA was extracted using the DNeasy blood and Tissue kit (Qiagen, Hilden, Germany), and amplified with the 330 bp variable region of kDNA using the following three primers; 121a (5' AAA TAATGTACGGGGGAGATGCATGA 3'), 121b (5' AAATAATGTACGGGTGAGATG CATGA 3'), and 122 (5' GGTTCGATTGGGGTTGGTGAATATA 3'). The reaction mixtures contained 10–30 ng of extracted DNA; 250  $\mu$ M of each desoxyribonucleotide triphosphate (dNTP) (Sigma), 2.5mM of MgCl<sub>2</sub>, 0.2  $\mu$ M of each primer (Applied Biosystem) and 5 U/ $\mu$ L of HotStarTaq DNA Polymerase (Qiagen). The following PCR cycling were used: 94°C for 15 min; 35 cycles of 94°C for 1 min, 64°C for 30 s, and 72°C for 20 s; and 72°C for 5 min. The PCR products were revealed after electrophoresis on a 1.5% agarose gel stained with ethidium bromide (0.5  $\mu$ g/mL) using an ultraviolet transilluminator. Negative controls included DNA sample from *Brontostoma colossus* (Reduviidae, non-hematophageous and uninfected control) and distilled water (non-DNA negative control).

### Data analysis

**Geographic distribution of triatomines and their infection by *T. cruzi*.** The spatial variations in triatomines' overall abundance (A), species diversity (SD) and their infection by *T. cruzi* (ITc), were investigated through a model selection approach that allowed the evaluation of all hypothetical associations between A, SD, or ITc, and the geomorphologic landscapes.

**Hypotheses and models.** We identified 15 possible hypothetical associations and models that ranged from no heterogeneity between landscapes (model  $m = 1: 1 = 2 = 3 = 4$ ) to a complete heterogeneity (model  $m = 15: 1 \neq 2 \neq 3 \neq 4$ ). Intermediate hypotheses accounted for either two (models  $m = 2$  to 9) or three (models  $m = 6$  to 14) different levels of A, SD, or ITc across the landscapes. Specifically, models 2–9 allowed for A, SD, or ITc to be the same in all but one landscape (e.g.  $1 = 2 = 3 \neq 4$ ) or to be similar in two pairs of landscapes (e.g.  $1 = 2 \neq 3 = 4$ ). In models  $m = 6$  to 14, two landscapes were supposed to be similar, while the remaining two had their own levels of A, SD, or ITc (e.g.  $1 = 2 \neq 3 \neq 4$ ). When considering A data, the models were defined with respect to mean numbers  $m_{s,l}$  of triatomine individuals collected per night in landscape  $l$ . The set of model parameters, denoted  $\theta_m$ , was then identified using the  $m_{s,l}$  and the above relationships. Typically, for  $m = 1$ , all mean numbers were identical ( $\forall l, m_{s,l} = m_{s,}$ ) and the model had only one parameter:  $\theta_1 = \{m_{s,}\}$ , while for  $m = 15$ , all mean numbers were different and the model had 4 parameters:  $\theta_{15} = \{m_{s,1}, m_{s,2}, m_{s,3}, m_{s,4}\}$ . When dealing with SD and ITc data, the models were defined with respect to the probabilities  $p_{s,l}$  of occurrence of species  $s$  in landscape  $l$  and with the rates of infection  $r_{s,l}$  of species  $s$  in landscape  $l$ , respectively. The sets of parameters of all models used to analyse SD and ITc data were identified by applying the equal/unequal relationships in the exact same way as for the A data. A one by one description

of the 15 hypotheses and models applied to A, SD and ITc data can be found in Table A in S2 Table.

**Fitting the models to data.** The first step in the model selection approach consists of identifying the best fit of each of the models to the data. Each of the 15 models were then fitted to the A, SD, or ITc data observed across landscapes according to a log likelihood value that was defined as

$$LLH_m = \sum_l \log p(\mathbf{X}_l = \mathbf{O}_l | \boldsymbol{\theta}_m) \tag{1}$$

where  $\mathbf{X}_l$ ,  $\mathbf{O}_l$  and  $\boldsymbol{\theta}_m$  are vectors containing statistical variables representing expected values in landscape  $l$ , observed values in landscape  $l$ , and the set of model ( $m$ ) parameters to be estimated through the fitting process. The content of each of these (mathematical) vectors were defined specifically when working with A, SD and ITc data.

**Overall Abundances (A).** While fitting models to A data, the vector  $\mathbf{X}_l$  contained a unique statistical variable  $N_{,l}$  corresponding to the expected number of individuals of all species in landscape  $l$ ,  $\mathbf{O}_l$  contained the observed number  $N_{,l}$  of individuals of all species in landscape  $l$ , and  $\boldsymbol{\theta}_m$  was a set of means of abundance  $m_{,l}$  defined according to the hypothesis being modelled. All mean numbers included in  $\boldsymbol{\theta}_m$  were estimated by maximizing the  $LLH_m$  value with the probabilities  $p(\mathbf{X}_l = \mathbf{O}_l | \boldsymbol{\theta}_m)$  defined according to a Poisson distribution:

$$p(\mathbf{X}_l = \mathbf{O}_l | \boldsymbol{\theta}_m) = e^{-\mu_{,l}} \frac{\mu_{,l}^{n_{,l}}}{n_{,l}!} \tag{2}$$

where  $\mu_{,l} = c_l m_{,l}$  stands for the expected number of triatomines collected in landscape  $l$  according to the specific number of nights of collection  $c_l$ , which allowed to account for the differences in sampling intensity between landscapes.

**Species diversity (SD).** While fitting models to SD data, the vector  $\mathbf{X}_l$  was made of several statistical variables  $N_{s,l}$  corresponding to the expected number of individuals of each species  $s$  in landscape  $l$ , the vector  $\mathbf{O}_l$  contained the observed number  $n_{s,l}$  of individuals of each species  $s$  in landscape  $l$ , and  $\boldsymbol{\theta}_m$  was the set of probabilities  $p_{s,l}$  of occurrence of each species  $s$  in landscape  $l$  that were defined according to the hypothesis and model considered. All probabilities in  $\boldsymbol{\theta}_m$  were estimated by maximizing the  $LLH_m$  (Eq 1) with the probabilities  $p(\mathbf{X}_l = \mathbf{O}_l | \boldsymbol{\theta}_m)$  defined according to a multinomial distribution:

$$p(\mathbf{X}_l = \mathbf{O}_l | \boldsymbol{\theta}_m) = \frac{n_l!}{\prod_s n_{s,l}!} \prod_s p_{s,l}^{n_{s,l}} \tag{3}$$

where  $n_l = \sum_s n_{s,l}$  stands for the total number of individuals observed in landscape  $l$ . We used a multinomial (rather than a negative binomial distribution) because the variance to mean ratio in triatomine abundance was low.

**Infection by *T. cruzi* (ITc).** We fitted the models to the ITc data for each triatomine species. The vector  $\mathbf{X}_l$  then contained a unique statistical variable  $I_{s,l}$  corresponding to the expected number of infected individuals of species  $s$  in landscape  $l$ ,  $\mathbf{O}_l$  contained the observed number  $i_{s,l}$  of infected individuals of species  $s$  in landscape  $l$ , and  $\boldsymbol{\theta}_m$  was the set of rates of infection  $r_{s,l}$  of species  $s$  in landscape  $l$  that were defined according to the hypothesis and model considered. The rates of infection in  $\boldsymbol{\theta}_m$  were estimated by maximizing the  $LLH_m$  value with the



probabilities  $p(\mathbf{X}_1 = \mathbf{O}_1 | \theta_m)$  defined according to a Binomial distribution:

$$p(\mathbf{X}_1 = \mathbf{O}_1 | \theta_m) = \binom{n_{s,l}}{i_{s,l}} (r_{s,l})^{i_{s,l}} (1 - r_{s,l})^{n_{s,l} - i_{s,l}} \tag{4}$$

where  $\binom{n_{s,l}}{i_{s,l}}$  stands for the binomial coefficient.

**Comparisons between models.** The second step in the model selection approach consists of comparing the 15 models according to their ability to fit to the data (as measured by the LLH obtained for the best fits) and with respect to the number of their parameters. Such comparisons can be made using the standard Akaike Information Criterion (AIC) that is calculated for each model as:

$$AIC = -2LLH + 2P \tag{5}$$

P was set to the number  $N_p$  of parameters of the model when analysing A, and to  $N_p(1 - (N_p + 1)/N)^{-1}$  when analysing the SD and ITc. In the second case, where  $N = \sum_i n_i$  refers to the total number of adult insects in the dataset, the correction factor was introduced to minimize the risk of over-fitting associated with ratio  $N/N_p$  lower than 40, which provided a ‘corrected’ AIC referred to as AICc [44].

The rationale behind these comparisons is to allow evaluating when the increase in the complexity of the models (in our case from model 1 to 15) efficiently improves the description of the data. The model with the lowest AIC is selected as the most parsimonious and the corresponding hypothesis as the one receiving the best support from the data. Further calculations of the weight of Akaike for each of the model

$$\omega_m = \frac{e^{-(AIC_m - \min(AIC_m))/2}}{\sum_m e^{-(AIC_m - \min(AIC_m))/2}} \tag{6}$$

allow giving a more explicit measurement of this support as those weights give the probability for each model to provide the best representation of the data.

**Seasonal variations in the abundance and infection of triatomines.** The pattern of temporal variation in the abundance of triatomines was characterized by calculating the average number of insects trapped per night of collection for each month of the year during which insects were collected for at least 10 nights. The prevalence of infection by *T. cruzi* was estimated for each month of the year for which we performed molecular diagnosis of *T. cruzi* infection on at least 10 individuals. Durbin-Watson auto-correlation test [45,46] ran on residuals against the annual mean showed strong seasonal variations in vectors’ abundance ( $DW = 1.56 < \text{threshold value} = 1.76$ , positive auto-correlation) but fail to detect any tendency in triatomines’ infection ( $\text{threshold-inf} = 1.68 < DW = 1.96 < \text{threshold-sup} = 2.32$ , no auto-correlation). We then focused our analysis on abundance data, and characterized the observed seasonal variations using a similar model selection approach as described above for spatial patterns.

**Hypotheses and models.** We considered 3 different models to describe a range of possible temporal tendencies. The simplest model accounted for a unique peak of high abundance that was described by a normal distribution with a mean  $m$  corresponding to the timing of the peak, and a standard deviation  $sd$  measuring the ‘standard duration’ of the season (model 1). The other two models included two seasons of high abundance as local populations reported increases in triatomine abundance both in February (during the so-called ‘short dry season’) and in September-October. Each peak of abundance was then modelled by a normal distribution and characterized by its mean timing ( $m_{\text{early}}, m_{\text{late}}$ ) and ‘standard duration’ ( $sd_{\text{early}}, sd_{\text{late}}$ ).

We set up models with either two peaks of equal (model 2) or unequal (model 3) weights, as there was *a priori* no information about the relative amount of insects present during the early and late season. In model 3, the asymmetry between the two high seasons was described by complementary probabilities for triatomines to be collected in the early ( $p$ ) or late ( $1-p$ ) season. Accordingly, models 1 to 3 were defined with respect to the following set of parameters;

$\theta_1 = \{m, sd\}$ ,  $\theta_2 = \{m_{early}, sd_{early}, m_{late}, sd_{late}\}$  and  $\theta_3 = \{m_{early}, sd_{early}, m_{late}, sd_{late}, p\}$ , respectively.

**Fitting the models to data.** The 3 models were fitted to the abundance data observed through the different months of the year according to a log likelihood value that was defined as

$$LLH_m = \sum_t \log p(X_t = O_t | \theta_m) \tag{7}$$

where vector  $X_t$ ,  $O_t$  and  $\theta_m$  contained a statistical variable corresponding to the number of individuals expected at time  $t$ , the number of observed individuals at that time, and the parameters defined as described above. As we performed our analyses on each triatomine species represented by more than 50 individuals, and on the pool made of the four main species of the vector community, the statistical variable included in  $X_t$  was either the expected number of individuals of species  $s$  at time  $t$ ,  $N_{s,t}$ , or the expected number of individuals of all species  $s$  at time  $t$ ,  $N_{.,t}$ . The observed numbers were denoted  $n_{s,t}$  or  $n_{.,t}$ , and the set of parameters specified above described either species or community patterns. All these parameters were estimated by maximizing the  $LLH_m$  value with the probabilities  $p(X_t = O_t | \theta_m)$  defined according to a Poisson distribution:

$$p(X_t = O_t | \theta_m) = e^{-\mu_t} \frac{\mu_t^{n_t}}{n_t!} \tag{8}$$

where  $\mu_t$  stands for the expected number of individuals collected at time  $t$  according to the specific number of nights of collection at time  $c_t$ . Quantities appearing in Eq 8 were then set to  $\mu_t = m_{s,t} c_t$  and  $n_t = n_{s,t}$  to analyse species  $s$  temporal variations, and to  $\mu_t = m_{.,t} c_t$  and  $n_t = n_{.,t}$  to deal with the seasonal variations of the abundance of the whole vector community.

**Comparisons between models.** Comparisons were made using the Akaike Information Criterion (Eq 5) where  $P$  was set to  $N_p(1 - (N_p + 1)/N)^{-1}$  where  $N = \sum_t n_t$  refers to the total number of insects [44]. The weights of Akaike were calculated according to Eq 6 for each of the model.

**Mathematical modelling of *T. cruzi* vectorial transmission.** In order to quantify the impact of the spatial and temporal variation in the species abundance, diversity, and infection of triatomines that were identified on the risk of *T. cruzi* transmission to humans, we then use a 'Force Of Infection' (FOI) model (see [47] for a review). Although such measures lack a detailed description of socioeconomic factors, human behaviours and/or physiological status that can affect disease transmission, they are useful in ordering the risks to which populations are exposed in different places or periods of time. As such, they have been used for most vector-borne diseases including Chagas disease [47]. The FOI ( $\lambda$ ) is defined as the probability for a susceptible host individual to acquire infection within a given time period. It is usually calculated from the (per susceptible host) number of potentially infectious contacts (PIC) with infected vectors of a given species, thereafter referred to as  $C$ , and the probability  $T$  of parasites transmission per PIC. We expanded this relationship to add up the number of PIC due to each vector species, and to account for their spatial and temporal variations. The FOI in landscape  $l$  and at time  $t$  is then given by:

$$\lambda_{l,t} = 1 - (1 - T)^{\sum_s C_{s,t}} \tag{9}$$

where the number of PIC due to species  $s$  present in landscape  $l$  and at time  $t$  is:

$$C_{s,lt} = \frac{n_{s,lt} \cdot r_{s,lt} \cdot b}{N_h} \tag{10}$$

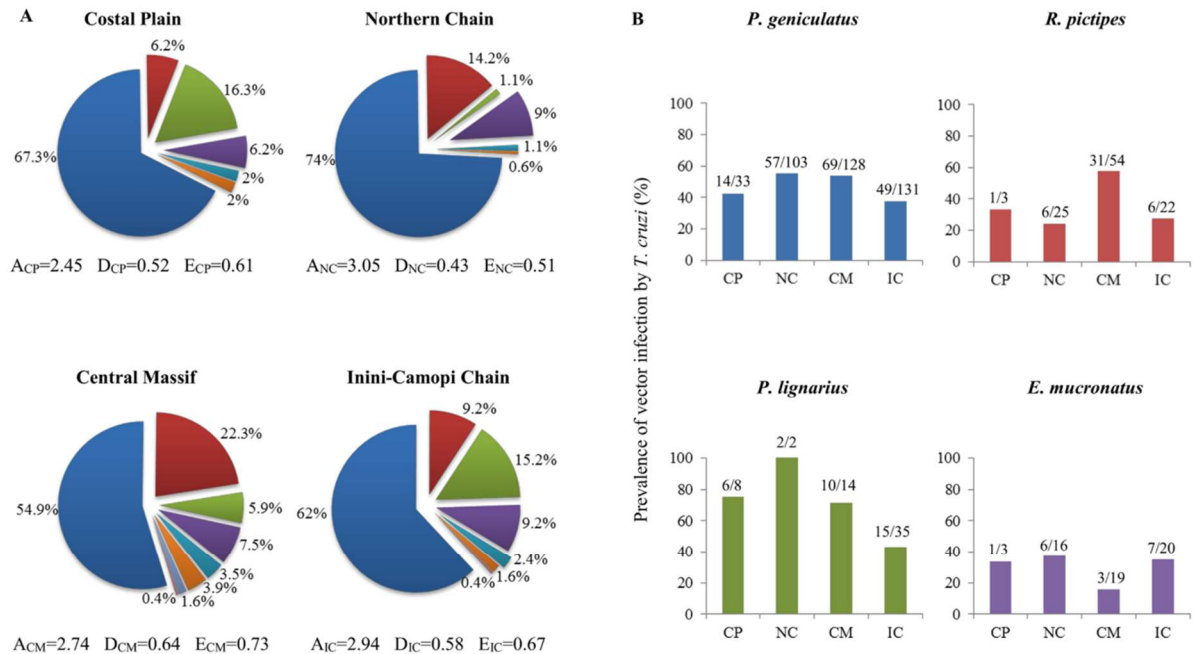
with  $b$  and  $N_h$  denoting the vector biting rate and number of host individuals available for blood-meals, respectively.

These two quantities are commonly used to assess the risk of transmission for vector-borne diseases. In the case of Chagas disease, the stercorarian transmission of *T. cruzi* is associated with  $T$  values typically lower than  $10^{-3}$  [25], so that those risk measures are directly proportional as long as the number of PIC remains lower than  $10^2$ . As this condition typically hold for intrusive vectors such as those present in French Guyana, we focused on the FOI to assess how the observed variations in vector diversity, abundance, and infection rate combined to define the spatial and temporal heterogeneity of the risk of transmission to humans.

## Results

### Geographical distribution of triatomines and their infection by *T. cruzi*

The distribution of triatomines in French Guiana was investigated by collecting insects in 22 sites covering most of this territory (Fig 1A). A total of 731 adult specimens were captured during 256 nights of trapping. About 68.7% were males and 31.3% females. They belonged to 8 different species, with a dominant species (*Panstrongylus geniculatus*) representing 62.8% of the community, three secondary species (*Rhodnius pictipes*, *Panstrongylus lignarius*, *Eratyrus mucronatus*) whose abundances add up to 32%, and a set of four other species (*Panstrongylus rufotuberculatus*, *Rhodnius robustus*, *Rhodnius amazonicus*, and *Rhodnius paraensis*) that collectively account for the remaining 5.2% of the community (Fig 1B). The average number of triatomines collected per night ranged from 2.45 in the Coastal Plain (CP) to 3.05 in the Northern Chain (NC) with intermediate values of 2.74 and 2.94 in the Central Massif (CM) and the Inini-Camopi chain (IC), respectively (Fig 2A). To test for the significance of those geographical differences, we fitted the abundance data to our 15 models of spatial heterogeneity. The best model identified by the lowest AIC was model 1, in which the abundance of triatomines is evenly distributed across the four landscapes (Table 1, Table A in S2 Table). None of the other models that collectively accounted for all possible kinds of geographical heterogeneity was able to provide a better fit to the data despite their additional parameters. The Akaike weight of model 1 was 0.14, which was about twice as much as the weights of all other models, but models 4, 5 and 7 that reached 0.08–0.13 probabilities to be the best ones. Although these two more flexible models scored relatively well, the difference in abundance between landscapes they allowed for were actually estimated to be quite low when fitting them to the data. Accordingly, we conclude that the abundance of the triatomine community does not vary (or only marginally) across the four landscapes. The outcome of the selection model approach was quite different when considering the geographical distribution of triatomine species diversity (Table A in S2 Table). The best support went by far to model 11 that considered the same species distribution in CP and IC, but two landscape’s specific distributions in NC and CM. Even the most competitive alternatives received little support with weights of Akaike of about  $10^{-4}$ – $10^{-3}$ . On the contrary, the weight of Akaike associated to the best model was over 0.99, indicating a very strong support to the type of spatial heterogeneity in species distribution described in this model. Thus, although the abundance of the triatomine community does not seem to vary across landscapes of French Guiana, its species structure, and presumably its biodiversity, does so. We then used standard indexes of biodiversity (Exact Simpson D, e.g. [48,49]), Equitability E, e.g. [50], S2 Table) to characterize this spatial heterogeneity in vector communities, and



**Fig 2. Geographical distribution of the biodiversity and infection of triatomine species in French Guiana.** (A) Biodiversity of triatomines. Numbers appearing inside circles refer to the average number of individuals collected per night for each species. A, D and E refer to the overall Abundance (per night of collection), Diversity and Equitability of the vector community. (B) Infection of the four main species of triatomines. Numbers appearing above each bar refer to the number of bugs infected with *T. cruzi* and the number of bugs tested for infection. The colour legend used to refer to each triatomine species is the same as in Fig 1.

doi:10.1371/journal.pntd.0004427.g002

found that the CP and IC chain show intermediate levels of diversity ( $D_{CP} = 0.52$ ,  $D_{IC} = 0.58$ ) and equitability ( $E_{CP} = 0.61$ ,  $E_{IC} = 0.67$ ) as compare to lower levels ( $D_{NC} = 0.43$ ,  $E_{NC} = 0.51$ ) in the NC, and higher levels in the CM ( $D_{CM} = 0.64$ ,  $E_{CM} = 0.73$ ). The low level of equitability in the NC corresponded to a strong dominance of *P. geniculatus* that represented 74% of the triatomine community, while the intermediate levels of equitability in CP and IC reflected a co-dominance of *P. geniculatus* (67.3% in CP and 62% in IC) and the three secondary species

**Table 1. Geographical distribution of the abundance and diversity of triatomine species.**

Model	Abundance				Diversity				
	LLH	AIC	$\Delta_i$	$w_i$	Model	LLH	AICc	$\Delta_i$	$w_i$
1: CP = NC = CM = IC	-15.1	32.1	0	0.1410	11: CP = IC vs NC vs CM	-41.9	133.4	0	0.9975
7: CP = CM vs NC = IC	-14.1	32.2	0.06	0.1370	8: CP = IC vs NC = CM	-57.3	147.3	13.8	$9.9 \cdot 10^{-4}$
5: NC = CM = IC vs CP	-14.4	32.8	0.69	0.0997	10: CP = CM vs NC vs IC	-48.9	147.5	14	$9.1 \cdot 10^{-4}$
4: CP = CM = IC vs NC	-14.6	33.1	1	0.0853	15: CP vs NC vs CM vs IC	-41.1	149.2	15.7	$3.9 \cdot 10^{-4}$

The four best models identified by the selection model approach are given with the associated LLH, AIC/AICc, differences between the lowest AIC and the AIC of each alternative ( $\Delta_i$ ) and the weights of Akaike ( $w_i$ ). The results obtained for the eleven other models that have been tested, but provided less supported predictions, are provided in Table A in S2 Table. AIC and AICc stand for Akaike Information Criteria and Akaike Information Criteria corrected to minimize the risk of over-fitting (see main text).

doi:10.1371/journal.pntd.0004427.t001

(28.7% in CP and 33.6% in IC) (Fig 2A). Finally, the CM showed the highest level of biodiversity as the abundance of *P. geniculatus* was further reduced (to 54.9%) while the frequency of the four species completing the assemblage increased to 9.4% (Fig 2A). Interestingly, the two landscapes with the lowest levels of biodiversity (as measured by either D or E) are those located in the northern part while the highest levels of biodiversity appeared in the two landscapes of the southern part, which suggest a coastal-inland gradient of triatomine biodiversity in French Guiana.

The spatial distribution of *T. cruzi* was investigated by molecular diagnosis of the infection performed on 651 of the 731 triatomines collected in the four sampled landscapes. We restricted our analysis to the four main vector species (Fig 2B) as we could not get enough individuals to confidently calculate the rates of infection in each landscape for the other species. For each of these four species the best model included some form of spatial heterogeneity; the best model was model 8 for *P. geniculatus*, model 3 for *R. pictipes* and *E. mucronatus*, and model 2 for *P. lignarius* (Table 2, Table B in S2 Table). For *P. geniculatus* the best model had twice as much support as any other model, while for *R. pictipes*, *P. lignarius* and *E. mucronatus* the best models had about 1.3, 1.7 and 1.3 (i.e. 30%, 70% and 30%) more support than their most competitive alternative that also included some form of spatial heterogeneity. Most importantly, the weights of Akaike of the above best models were 56, 75, 7.5 and 1.3 times higher than the weight of Akaike of model 1 that assumes no spatial variation in infection rates (Table B in S2 Table). There was thus a strong support from the data for the existence of spatial heterogeneity in infection with a geographical distribution that varied from one species to another; the prevalence of *T. cruzi* was found to be larger in NC and CM for *P. geniculatus*, in

**Table 2. Geographical distribution of the infection of the four main triatomine species by *T. cruzi*.**

Model	LLH	AICc	$\Delta_i$	$\omega_i$
<b><i>P. geniculatus</i></b>				
8: CP = IC vs NC = CM	-10	23.9	0	0.3375 (2, 56)
2: CP = NC = CM vs IC	-10.7	25.4	1.4	0.1656
1: CP = NC = CM = IC	-15	32	8	0.0060
<b><i>R. pictipes</i></b>				
3: CP = NC = IC vs CM	-6.5	17	0	0.2934 (1.3, 75)
7: CP = CM vs NC = IC	-6.8	17.6	0.58	0.2192
1: CP = NC = CM = IC	-11.8	25.7	8.6	0.0039
<b><i>P. lignarius</i></b>				
2: CP = NC = CM vs IC	-5.3	14.7	0	0.2378 (1.7, 7.5)
10: CP = CM vs NC vs IC	-4.7	15.7	1	0.1439
1: CP = NC = CM = IC	-8.3	18.7	4	0.0318
<b><i>E. mucronatus</i></b>				
3: CP = NC = IC vs CM	-5.5	15.3	0	0.1703 (1.3, 1.3)
7: CP = CM vs NC = IC	-5.8	15.7	0.46	0.1354
1: CP = NC = CM = IC	-6.9	15.8	0.53	0.1305

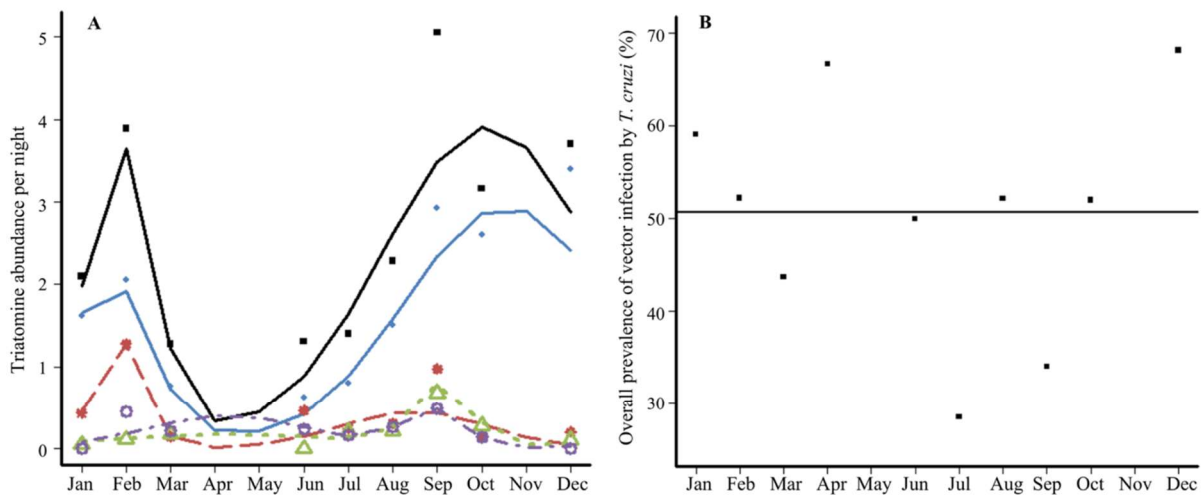
The two best models identified by the selection model approach, and model 1 that assumes no spatial variation, are given with the associated LLH, AICc, differences between the lowest AICc and the AICc ( $\Delta_i$ ) and the weights of Akaike ( $\omega_i$ ). In the last column, we reported within brackets the relative supports for the best model as compared to the second to the best and to model 1. The relative support was calculated as the ratio between the AICc of the best model and the AICc of the model it is compared to. The results obtained for the eleven other models that have been tested are provided in Table B in S2 Table. AICc denotes the Akaike Information Criteria corrected (see main text).

doi:10.1371/journal.pntd.0004427.t002

CM for *R. pictipes*, in CP, NC and CM for *P. lignarius* and in CP, NC and IC for *E. mucronatus* (see the definition of the best model for each species in Table 2, and Fig 2B).

### Seasonal variations in the abundance and infection of triatomines

The overall abundance of triatomines collected per night showed a strong pattern of seasonal variations (Fig 3A, black line). This pattern was best fitted by a model with two peaks of unequal importance that accounted for high abundances during an early period of short duration centred on February and during a longer late season in September–November. Those variations were negatively correlated with the monthly amount of precipitation (Spearman correlation coefficient = -0.72, N = 12, pvalue = 0.00551), but independent of the monthly average, minimal and maximal temperature (S3 Table). This bimodal pattern of seasonal variations was confirmed at the species level as, for each of the four main triatomine species, a model with two peaks always receive more support than the single peaked one (Table 3). Interestingly, while the early peaks of abundance of *P. geniculatus* and *R. pictipes* were in February, the early peaks of *P. lignarius* and *E. mucronatus* were shifted to April–May, coinciding with a time of the year when the two other species are the less abundant (Table 3 and Fig 3A). The late seasons of the four species were more synchronized, although they remained small differences in the timing of the peaks. Mostly, *P. geniculatus* showed a latter peak, centred on October–November, while the maximal abundances of the other three species were reached in August–September (Table 3 and Fig 3A). Overall, there was thus a marked biannual pattern in the variation of the abundance of each triatomine species with slightly different timing in the early/late seasons between species. On the contrary, the infection of vectors by *T. cruzi* showed no temporal trend (Fig 3B). The annual average prevalence of infection was 51% and, although there were some variations from one month to another that ranged between 29% in July and 69% in December, there was no sign of positive auto-correlation between those variations that would suggest a form of seasonality.



**Fig 3. Seasonal variation in the abundance and infection of triatomine species in French Guiana.** (A) Biannual variations in the abundance of triatomine species. The entire community appear in black (line and squares) and the other colours stand for the 4 main triatomine species: blue line and diamonds (*P. geniculatus*), red line and stars (*R. pictipes*), green line and triangles (*P. lignarius*), purple line and circles (*E. mucronatus*). (B) (Absence of) Seasonal variation in the overall rate of infection of triatomines.

doi:10.1371/journal.pntd.0004427.g003

**Table 3. Seasonal variations in the abundance of the triatomine community.**

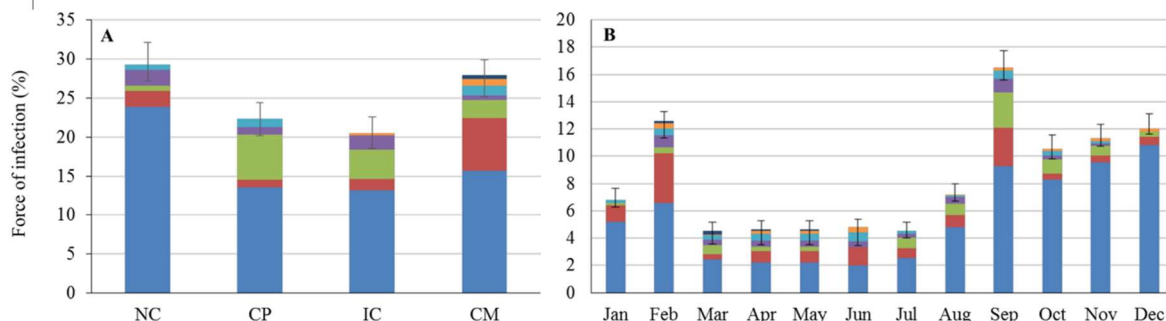
Model	LLH	AICc	$\Delta_i$	$\omega_i$	$m_{early}$	$sd_{early}$	$m_{late}$	$sd_{late}$
<b>Total vector community</b>								
A: 1 pic	-59.8	123.6	23.3	$9.10^{-6}$	11.26	2.83		
B: 2 pics, $p = 0.5$	-53.1	114.3	14	$9.10^{-4}$	1.71	2.05	9.57	1.53
<b>C: 2 pics, <math>p = 0.13</math></b>	<b>-45.1</b>	<b>100.3</b>	<b>0</b>	<b>0.9990</b>	<b>2.71</b>	<b>0.36</b>	<b>10.63</b>	<b>2.36</b>
<b><i>P. geniculatus</i></b>								
A: 1 pic	-33.5	71	0.56	0.3827	11.36	2.48		
B: 2 pics, $p = 0.5$	-32.7	73.5	3.1	0.1100	0.99	2.09	9.98	1.79
<b>C: 2 pics, <math>p = 0.07</math></b>	<b>-30.1</b>	<b>70.4</b>	<b>0</b>	<b>0.5073</b>	<b>2.85</b>	<b>0.19</b>	<b>11.05</b>	<b>2.26</b>
<b><i>R. pictipes</i></b>								
A: 1 pic	-49.7	103.4	25.7	$10^{-6}$	12	4.2		
<b>B: 2 pics, <math>p = 0.5</math></b>	<b>-34.7</b>	<b>77.7</b>	<b>0</b>	<b>0.5150</b>	<b>2.33</b>	<b>0.47</b>	<b>8.99</b>	<b>1.62</b>
C: 2 pics, $p = 0.41$	-33.6	77.8	0.12	0.4850	2.34	0.46	8.98	1.9
<b><i>P. lignarius</i></b>								
A: 1 pic	-22.4	49	6.2	0.0282	7.35	2.08		
<b>B: 2 pics, <math>p = 0.5</math></b>	<b>-17</b>	<b>42.8</b>	<b>0</b>	<b>0.6287</b>	<b>4.87</b>	<b>2.81</b>	<b>9.6</b>	<b>0.58</b>
C: 2 pics, $p = 0.64$	-16.5	44	1.2	0.3430	6	3.68	9.63	0.49
<b><i>E. mucronatus</i></b>								
A: 1 pic	-25.8	61.2	6.5	0.0235	7	3.39		
B: 2 pics, $p = 0.5$	-20.2	55.8	1.1	0.3464	4.1	1.51	9.11	1.09
<b>C: 2 pics, <math>p = 0.68</math></b>	<b>-18.2</b>	<b>54.7</b>	<b>0</b>	<b>0.6006</b>	<b>4.78</b>	<b>1.79</b>	<b>9.39</b>	<b>0.64</b>

The fit of each of the three models are presented with their respective LLH, AICc, difference with the lowest AICc, weight of Akaike ( $\omega_i$ ) and the estimates of their parameters that allow characterizing the seasonal patterns. AICc denotes the Akaike Information Criteria corrected (see main text).

doi:10.1371/journal.pntd.0004427.t003

### Spatial and temporal variations in the risk of vectorial transmission of *T. cruzi*

The heterogeneity in the geographical distribution of vector species and infection by *T. cruzi* led to spatial variations in the FOI (Fig 4A), with about 29.3%, 22.3%, 20.5% and 27.9% of the risk of transmission being located in NC, CP, IC and CM, respectively. Although those variations are not massive, they do exist and are statistically significant ( $\chi^2 = 42.6$ ,  $df = 3$ ,  $pvalue = 3.10^{-9}$ ). Interestingly, they reveal an unexpected relationship between the FOI and the biodiversity of the triatomine community, as shown in Fig 4A where landscapes are ordered according to their observed level of vector biodiversity. The less diverse triatomine community (in the Northern Chain) was associated with the highest level of risk of transmission mostly due to the dominant species, *P. geniculatus*, being concomitantly more abundant and infected with *T. cruzi* than in other landscapes. The increase in biodiversity substantially reduced the contribution of this key species in the three other landscapes. Meanwhile, the contribution of the secondary species and the species completing the assemblage increased. At intermediate levels of biodiversity (observed in the Coastal Plain and the Inini-Camopi chain) those latter contributions did not compensate for the reduced risk of transmission associated with the key species, so that the overall FOI decreased. However, in the most diverse community (in the Central Massif), their contributions further increased and nearly matched the contribution of the key species, *P. geniculatus*, so that the overall risk of vector transmission was larger than at intermediate levels of biodiversity. There also were temporal variations in the risk of infection. The biannual variations in species abundance were indeed well reflected in the monthly variations of the risk of *T. cruzi* transmission, which peaked both in February and September



**Fig 4. Spatial and temporal variations of the Force Of Infection (FOI) by *T. cruzi* in French Guiana.** (A) Variations in the FOI by *T. cruzi* across the four landscapes ordered with respect to the observed level of triatomine biodiversity as measured by their D value (see Fig 2A). (B) Variations in the FOI by *T. cruzi* across the twelve months of the year. In Fig 4A and Fig 4B, the variations of the FOI are expressed as a percentage of the overall annual FOI. The colour legend used to refer to each triatomine species is the same as in Fig 1.

doi:10.1371/journal.pntd.0004427.g004

(Fig 4B). Overall, the 6-months period corresponding to these two peaks (i.e. September-February) accounted for about 70% of the risk of transmission with the remaining 6 months (March-August) represented only 30% of this risk.

## Discussion

The upper Amazonia and the Guyana shield form one of the three major tropical wilderness areas on earth, with a low human density (~3 people/km<sup>2</sup>) and one of the highest rates of population growth in the world (3.8%) [51]. The picture is very similar in French Guiana with very high levels of biodiversity [52], a low population density (~2.9 people/km<sup>2</sup>) and a strong annual growth rate (3.5%) due to both high fertility and immigration [53]. Such ecological and demographic attributes are likely to explain why these geographical areas have also been spotted as one of the ten hot-spots of Neglected Tropical Diseases [54]. Field studies carried out in French Guiana have suggested that these attributes could indeed influence dengue outbreaks [55], the endemic transmission of malaria [56] or the emergence of Buruli Ulcer [57], and they are identified as important risk factors for the emergence of an endemic situation of Chagas disease in French Guiana [58] and Amazonian Brazil [29]. An obvious research priority in such a context is to identify the spatial and temporal patterns of variations in the abundance and infection rate of species making up the vector community. This is not only necessary to gain a good understanding of the eco-epidemiology of the disease, which is still lacking in French Guiana [59], but also a critical pre-requisite to design the successful surveillance and control program intended by the local health authority [58].

## The biodiversity of triatomines in French Guiana and in Amazonia

The community of triatomines that can potentially transmit Chagas disease in French Guiana is a rich species assemblage made of a dominant species, *P. geniculatus*, representing 62.8% of the community; three secondary species, *R. pictipes*, *P. lignarius* and *E. mucronatus*, whose abundances add up to 32%, and a set of other species that collectively account for the remaining 5.2% of the community. Although we identified geographical variations in the species structure of this community (see below), the presence of one primary, three secondary and a set of other species, is remarkably stable and its level of diversity ( $D = 0.57$  calculated on the total community) is 30% higher than the average level of diversity in other Amazonian assemblages of triatomine documented in the literature ( $D$  in 0.107–0.781 with an average of 0.44,



S4 Table). This confirms that French Guiana is a hot-spot of triatomine biodiversity, as predicted by ecological niche models [60], and suggests that such models can be very useful in rationalizing the assessment of triatomine biodiversity, which remain under studied in many areas. This first quantitative assessment of the Chagas disease vector community in this area genuinely completes our current knowledge of the Amazonian biodiversity of triatomine species. The important abundance of *P. geniculatus* is consistent with entomological analysis of previous field and museum collections of triatomines in French Guiana [36,61,62], in close Surinam [63,64] and in other Amazonian places in Brazil [65–67]. Similarly, *R. pictipes*, *P. lignarius* and *E. mucronatus* have been described as parts of the community of triatomines in French Guiana [36,62], Surinam [64] and in Brazil [67–71]. The overall number of triatomine species in the Amazonia is probably 15–20 [72] with a local species richness typically larger than 10 in various Ecoregions [37]. As expected given such level of biodiversity, several species that have been identified as parts of the triatomine community in other Amazonian places did not appear in our collections, such as *Alberoprosonia malheiroi* [72–75], *Belminus laportei* [72,74–76], *Cavernicola lenti* [72,74,75,77], *R. brethesi* [72,75,78] et *T. maculata* [64]. Those species might or might not be present in French Guiana and we can only speculate that, if they are, one expects them to appear at low frequency. Finally, we note that five other species (*Panstrongylus megistus*, *Microtriatoma trinidadensis*, *Cavernicola pilosa*, *Panstrongylus mitara-kaensis*, *Triatoma rubrofasciata*) have been observed in French Guiana in the past [36]. Their absence from our records suggests that they belong to the set of complementary species that add up to the key and secondary species to constitute the complete biodiversity of the Triatominae subfamily in this area.

### Variation in triatomine diversity and its relationship with *T. cruzi* infection

The species structure of the French Guiana triatomine community varies both in space and time. Although the abundance of the triatomine community itself, i.e. the total number of individuals captured per night, appeared to be very similar across the entire territory, species diversity did vary across the geomorphologic landscapes. The lower levels of vector diversity in the geomorphological landscapes located in the Northern part (Coastal Plain and Northern Chain) as compared to the biodiversity observed in the central and south parts (Central Massif and Inini-Camopi chain) suggest a coastal-inland gradient of triatomine biodiversity. Importantly, these spatial variations reveal a non-monotonic relationship between triatomine biodiversity and the risk of transmission to humans with intermediate diversity levels providing lower risks of transmission than both less and more diverse vector communities. Accordingly, vector biodiversity could either dilute (at the lowest diversity levels) or amplify (at the highest levels) the risk of transmission. Most of the theoretical studies on the effect of biodiversity on vector-borne diseases have been focused on the effect of host diversity on transmission while considering a single vector species (e.g. [79–81]). In a rare attempt at modelling vector communities, [82] found that a decrease in species richness would consistently reduce pathogen transmission. Such a theoretical reduction emerges as a result of a correlated decrease in the overall abundance of vectors. Here, we have shown that, in the absence of such correlation between biodiversity and overall vector abundance, the relationship between vector biodiversity and transmission can exhibit unexpected (non-monotonic) patterns. This suggests that evaluating the role of biodiversity on the transmission of vector borne-diseases, and the corresponding ecosystem services, requires to consider not only host biodiversity (as mainly done, see [10] for a review), but also potential changes in vector assemblages. When trying to delineate under what conditions disease risk is likely to decrease with host diversity (the so-called ‘dilution effect’), a key criteria is that host species more likely to be present or abundant in diverse

community should reduce vector abundance [83]. Our results show that such criteria may not be appropriate for vector-borne diseases that are transmitted by a high diversity of vector species, such as malaria, African sleeping sickness or leishmaniasis [16]. In such cases, transmission would be diluted when the abundance of the most competent vector species decrease(s) with biodiversity, which, as observed in this study, does not need to be associated with a decrease in the abundance of the vector community.

Another important outcome of our study is that, although the abundance of the community remained similar across the four geomorphological landscapes, it did vary within year. We indeed provide here the first report of a strong biannual pattern of variation in the abundance of triatomine species with short early peaks in February–April and late broad peaks in August–November. These results provide a quantitative support to the oral reports made by the communities that during the ‘short dry season’ many triatomines were caught flying into houses. Such variations could be true seasonal changes in triatomine abundance or they could be due to variations in the rate of dispersal, either of which being potentially explained by the strong biannual pattern of rainfall observed in the area. Because the transmission of vector-borne pathogens is linearly connected to vector abundance (e.g. [25,34]), seasonal variations in the latter were expected to lead to temporal changes in vector infection rates. We could not detect any changes in the rate of triatomine infection by *T. cruzi*. This may be because the infection rates were measured in adult bugs that had already been accumulating infection over their life-time. Presumably, the assessment of *T. cruzi* prevalence in nymphal instars could reveal seasonal changes in the infection of the vector community. Although such developmental stages are very difficult to follow in the field, this would be worth evaluating to better understand the within year variation of *T. cruzi* transmission suggested by [67] in a similar entomological context.

### The risk of vector transmission of Chagas Disease in French Guiana

All bugs collected belonged to vector species described as primarily sylvatic [26], which reinforced the conclusion of previous studies which identified the triatomine species present in French Guiana [36]. Such vectors typically have a lower contact with humans than domesticated species, but they can still transmit *T. cruzi* through intrusions and transient infestations of the human habitat [see 26], which have been shown to be favoured by lights [84,85]. This risk of Chagas disease transmission is increasingly being documented, and has been shown to be associated with various triatomine species and with rates of *T. cruzi* infection in humans that reach 1–7% in Amazonian regions (e.g. [29,30]) and up to 16.8% in Mexico [32]. Populations of French Guiana are obviously exposed to the risk of Chagas disease transmission and the level of exposure (FOI) that have been estimated in this study could be responsible for a prevalence of infection in humans that stands around 2–3% (cases 6–7 in [25]). This is consistent with the current estimates of *T. cruzi* infection that range in 0–7% in different localities of French Guiana [30]. Interestingly, our calculations showed that one of the lowest risks of Chagas disease transmission is in the Coastal Plain, which is a rather encouraging prediction as 70–80% of the population live in this part of the territory [56]. The recurrent intrusion of adult bugs raises the issue of the potential domiciliation of these primarily intrusive vector species. Importantly, nymphal instars and colonies of *P. geniculatus*, have repeatedly been reported in peridomestic and/or inside human dwellings [66,68,86–89] which, together with a reduced sexual size dimorphism in domestic environment [90], suggest a strong potential for the domiciliation of *P. geniculatus*. There is currently no evidence of *P. geniculatus* domiciliation in this area, but the high prevalence of the species in the vector community makes such potential eco-evolutionary process a substantial health concern that calls for a specific surveillance of *P. geniculatus* in peri-domestic and domestic habitats of French Guiana. Preliminary data have

recently shown that *P. geniculatus* bugs were mostly infected by TcIII-TcIV, presumably because of their preferential relationship with armadillo species [91], while *Rhodnius* were predominantly associated with *Didelphis* and TcI [91,92].

The transient infestation of houses by intrusive vectors is a key challenge to achieving sustainable vector control (e.g. [93–95]). Conventional spraying of insecticide is ineffective in such entomological context, although strong seasonal variations of triatomine bug abundance could allow for a reduction of intervention frequency [96,97]. Such temporal optimization of control has been discussed for populations of *T. dimidiata* showing a unique three months peak of infestation that accounted for 60–75% of vector annual abundance [96,98], and to match seasonal variations of *T. infestans* abundance (e.g. [99,100]) or probability of establishment [101]. However, the high vector biodiversity and biannual patterns of triatomine bug abundance encountered in French Guiana (with 70% of the population of triatomines spread across a six-month period) makes it less likely that temporal optimisation would reduce intervention frequency. According to the efficacy of various strategies of insecticide spraying on similarly intrusive vectors [96], it is most likely that interventions would be required on an annual basis to substantially reduce disease risk in such context. This suggests that the need to consider alternative strategies based on physical or chemical barriers to control intrusion into human dwellings is even stronger in the Amazonian context than in other places where the risk of transmission is associated to only one or two intrusive vector species, such as *T. dimidiata* in the Yucatan peninsula, Mexico and Belize [102,103], *Rhodnius prolixus* in Venezuela [104], *T. mexicana* in central Mexico [105] or *T. brasiliensis* and *T. pseudomaculata* in Brazil [106]. Such barriers typically are provided by mosquito nets or impregnated curtains that have been shown to reduce triatomines house infestation by 80–95% for at least two consecutive years in pilot studies [85,107,108]. Such control interventions could be part of an integrated management as insecticide treated nets also represent sustainable options to protect the local populations against malaria, that is highly endemic in French Guiana [109], and outbreaks of dengue, that have been recurrently affecting the area for now 20 years [110,111]. This integrated management would be worthwhile in the context shaped by the current emergence of multiple resistances to insecticides in French Guiana [112].

## Conclusion

Our study has provided the first quantitative description of the spatio-temporal patterns of triatomine biodiversity and their infection by *T. cruzi* in French Guiana. Such knowledge is a critical step in developing eco-epidemiological studies of the transmission of Chagas disease by rich communities of intrusive triatomine species typically encountered in Amazonian areas. Along with a basic knowledge required for public health policy makers to better apprehend the transmission of *T. cruzi* in French Guiana, one of the 21 areas endemic for Chagas disease [22,23], we have provided the first report of a non-linear relationship between (vector) biodiversity and the risk of *T. cruzi* transmission. This is also the first report of biannual variation in bug abundance, exposing the population to a "double jeopardy" of annual infection. Smaller scale field studies of both the triatomine and the host community should now be combined with mathematical modelling of the vector spatial dynamics and *T. cruzi* transmission to improve our understanding of the effect of biodiversity on Chagas disease risk. Only such quantitative approach will allow identifying the service that biodiversity provides (or not) to dilute the transmission of Chagas disease. A full evaluation of vector species diversity will also allow optimizing the strategies towards transmission interruption despite the dual challenge set by Amazonian vector communities that are made of both highly diverse and mostly intrusive species.

## Supporting Information

### S1 Table. List of field sites and their spatial coordinates.

(PDF)

### S2 Table. Complete outcomes of the model selection analyses and indices of biodiversity.

(PDF)

### S3 Table. Correlation between triatomine abundance and basic environmental variables.

(PDF)

### S4 Table. Review of the Amazonian biodiversity of Triatominae.

(PDF)

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: SG DB JP AN. Performed the experiments: JP AN AFF. Analyzed the data: SG JP AN AFF. Contributed reagents/materials/analysis tools: SG JP AN AFF. Wrote the paper: SG JP AN.

## References

1. Keesing F, Belden LK, Daszak P, Dobson A, Harvell CD, Holt RD, et al. Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases. *Nature*. 2010; 468(7324):647–52. doi: [10.1038/nature09575](https://doi.org/10.1038/nature09575) PMID: [21124449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21124449/)
2. Cardinale BJ, Duffy JE, Gonzalez A, Hooper DU, Perrings C, Venail P, et al. Biodiversity loss and its impact on humanity. *Nature*. 2012; 486(7401):59–67. doi: [10.1038/nature11148](https://doi.org/10.1038/nature11148) PMID: [22678280](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22678280/)
3. Johnson PTJ, Preston DL, Hoverman JT, Richgels KLD. Biodiversity decreases disease through predictable changes in host community competence. *Nature*. 2013; 494(7436):230–3. doi: [10.1038/nature11883](https://doi.org/10.1038/nature11883) PMID: [23407539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23407539/)
4. Morand S. Infectious Diseases, Biodiversity and Global Changes: How the Biodiversity Sciences May Help. In: Pujol J, editor. *The Importance of Biological Interactions in the Study of Biodiversity*: INTECH Open Access Publisher; 2011. p. 231–54.
5. Sala O, Meyerson L, Parmesan C. *Biodiversity Change and Human Health: From Ecosystem Services to Spread of Disease*: Island Press; 2012.
6. Hoberg EP, Brooks DR. Evolution in action: climate change, biodiversity dynamics and emerging infectious disease. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2015; 370(1665).
7. Duraiappah AK, Naeem S, Agardy T. *Millennium Ecosystem Assessment—Ecosystems and human well-being: synthesis*. Washington DC: Island Press 2005.
8. Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The Neglected Tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: A Review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2008; 2(9).
9. Hotez PJ, Alvarado M, Basanez M-G, Bolliger I, Boume R, Boussinesq M, et al. The Global Burden of Disease Study 2010: Interpretation and Implications for the Neglected Tropical Diseases. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8(7).
10. Wood CL, Lafferty KD, DeLeo G, Young HS, Hudson PJ, Kuris AM. Does biodiversity protect humans against infectious disease? *Ecology*. 2014; 95(4):817–32. PMID: [24933803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24933803/)
11. Abedi-Astaneh F, Akhavan AA, Shirzadi MR, Rassi Y, Yaghoobi-Ershadi MR, Hanafi-Bojd AA, et al. Species diversity of sand flies and ecological niche model of *Phlebotomus papatasi* in central Iran. *Acta Tropica*. 2015; 149:246–53. PMID: [26071647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071647/)
12. Gottdenker NL, Fernando Chaves L, Calzada JE, Saldana A, Carroll CR. Host Life History Strategy, Species Diversity, and Habitat Influence *Trypanosoma cruzi* Vector Infection in Changing Landscapes. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2012; 6(11).
13. Xavier SCD, Roque ALR, Lima VdS, Monteiro KJL, Otaviano JCR, Ferreira da Silva LFC, et al. Lower Richness of Small Wild Mammal Species and Chagas Disease Risk. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2012; 6(5).

14. Oda E, Solari A, Botto-Mahan C. Effects of mammal host diversity and density on the infection level of *Trypanosoma cruzi* in sylvatic kissing bugs. *Medical and Veterinary Entomology*. 2014; 28(4):384–90. doi: [10.1111/mve.12064](https://doi.org/10.1111/mve.12064) PMID: [24844934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24844934/)
15. Brou T, Broutin H, Elguero E, Asse H, Guegan J-F. Landscape Diversity Related to Buruli Ulcer Disease in Cote d'Ivoire. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2008; 2(7).
16. CDC. Center for disease control and prevention—Malaria—Anophele mosquito. 2015. Available from: <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/>.
17. Rozendaal JA. Vector control: methods for use by individuals and communities: World Health Organization; 1997.
18. Gebresilassie A, Kirstein OD, Yared S, Aklilu E, Moncaz A, Tekie H, et al. Species composition of phlebotomine sand flies and bionomics of *Phlebotomus orientalis* (Diptera: Psychodidae) in an endemic focus of visceral leishmaniasis in Tahtay Adiyabo district, Northern Ethiopia. *Parasites & Vectors*. 2015; 8.
19. Barges MD, Schofield C, Dujardin J-P. 6 Classification and phylogeny. *American Trypanosomiasis: Chagas Disease One Hundred Years of Research*. 2010:117–47.
20. Musolin DL. Insects in a warmer world: ecological, physiological and life-history responses of true bugs (Heteroptera) to climate change. *Global Change Biology*. 2007; 13(8):1565–85.
21. Nooten SS, Andrew NR, Hughes L. Potential Impacts of Climate Change on Insect Communities: A Transplant Experiment. *Plos One*. 2014; 9(1).
22. WHO. Chagas disease (American trypanosomiasis) 2015 [updated March 2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.
23. WHO. Chagas disease (American Trypanosomiasis) 2015 [cited 2015]. Available from: [http://www.who.int/chagas/home\\_more/en/#](http://www.who.int/chagas/home_more/en/#).
24. Gourbiere S, Dom P, Tripet F, Dumonteil E. Genetics and evolution of triatomines: from phylogeny to vector control. *Heredity*. 2012; 108(3):190–202. doi: [10.1038/hdy.2011.71](https://doi.org/10.1038/hdy.2011.71) PMID: [21897436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21897436/)
25. Nouvellet P, Dumonteil E, Gourbiere S. The Improbable Transmission of *Trypanosoma cruzi* to Human: The Missing Link in the Dynamics and Control of Chagas Disease. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2013; 7(11).
26. Waleckx E, Gourbiere S, Dumonteil E. Intrusive versus domiciliated triatomines and the challenge of adapting vector control practices against Chagas disease. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015; 110(3):324–38. doi: [10.1590/0074-02760140409](https://doi.org/10.1590/0074-02760140409) PMID: [25993504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25993504/)
27. WHO. Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases: first WHO report on neglected tropical diseases. Geneva: Department of Reproductive health and Research, World Health Organization. 2010. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44440/1/9789241564090\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44440/1/9789241564090_eng.pdf).
28. Bonney KM. Chagas disease in the 21st Century: a public health success or an emerging threat? *Parasite*. 2014; 21.
29. Coura JR, Junqueira ACV, Fernandes O, Valente SAS, Miles MA. Emerging Chagas disease in Amazonian Brazil. *Trends in Parasitology*. 2002; 18(4):171–6. PMID: [11998705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11998705/)
30. Aznar C, La Ruche G, Laventure S, Carne B, Liegeard P, Hontebeyrie M. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* infection in French Guiana. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2004; 99(8):805–8. PMID: [15761594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15761594/)
31. Gamboa-Leon R, Ramirez-Gonzalez C, Pacheco-Tucuch FS, O'Shea M, Rosecrans K, Pippitt J, et al. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* Among Mothers and Children in Rural Mayan Communities and Associated Reproductive Outcomes. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014; 91(2):348–53. doi: [10.4269/ajtmh.13-0527](https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0527) PMID: [24935948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24935948/)
32. Ramos-Ligonio A, Lopez-Monteon A, Guzman-Gomez D, Luis Rosales-Encina J, Limon-Flores Y, Dumonteil E. Identification of a Hyperendemic Area for *Trypanosoma cruzi* Infection in Central Veracruz, Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010; 83(1):164–70. doi: [10.4269/ajtmh.2010.09-0677](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0677) PMID: [20595496](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20595496/)
33. Gourbiere S, Gourbiere F. Competition between unit-restricted fungi: a metapopulation model. *Journal of Theoretical Biology*. 2002; 217(3):351–68. PMID: [12270279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12270279/)
34. Rascalou G, Pontier D, Menu F, Gourbiere S. Emergence and prevalence of human vector-borne diseases in sink vector populations. *Plos One*. 2012; 7(5).
35. WHO. Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected diseases 2015. World Health Organization, 2015 9241564865.
36. Berenger J-M, Pluot-Sigwalt D, Pages F, Blanchet D, Aznar C. The triatominae species of French Guiana (Heteroptera: Reduviidae). *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009; 104(8):1111–6. PMID: [20140371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20140371/)

37. Abad-Franch F, Monteiro FA. Biogeography and evolution of Amazonian triatomines (Heteroptera: Reduviidae): implications for Chagas disease surveillance in humid forest ecoregions. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2007; 102:57–69. PMID: [17906805](#)
38. Héritier P. Le climat guyanais: petit atlas climatique de la Guyane française: étude réalisée en 2009: Météo France; 2011.
39. Météo-France. Bulletin climatique annuel. 2012. Available from: [http://www.meteo.fr/temps/domtom/antilles/pack-public/alaune/BCA/2012/BCA\\_973\\_2012.pdf](http://www.meteo.fr/temps/domtom/antilles/pack-public/alaune/BCA/2012/BCA_973_2012.pdf).
40. Paget D. Etude de la diversité spatiale des écosystèmes forestiers guyanais: réflexion méthodologique et application 1999.
41. Guitet S, Pelissier R, Brunaux O, Jaouen G, Sabatier D. Geomorphological landscape features explain floristic patterns in French Guiana rainforest. *Biodiversity and Conservation*. 2015; 24(5):1215–37.
42. Richard-Hansen C, Jaouen G, Denis T, Brunaux O, Marcon E, Guitet S. Landscape patterns influence communities of medium- to large-bodied vertebrates in undisturbed terra firme forests of French Guiana. *Journal of Tropical Ecology*. 2015; 31:423–36.
43. Lent H, Wygodzinsky P. Revision of the *triatominae* (Hemiptera, Reduviidae), and their significance as vectors of Chagas' disease. Revisión de los *triatominae* (Hemiptera, Reduviidae) y su significado como vectores del mal de Chagas. *Bull Am Mus Nat Hist*. 1979; 163:123–520.
44. Hurvich CM, Tsai CL. Model selection for extended quasi-likelihood models in small samples. *Biometrics*. 1995; 51(3):1077–84. PMID: [7548692](#)
45. Durbin J, Watson GS. Testing for serial correlation in least squares regression 1. *Biometrika*. 1950; 37(3–4):409–28. PMID: [14801065](#)
46. Durbin J, Watson GS. Testing for serial correlation in least squares regression 2. *Biometrika*. 1951; 38(1–2):159–78. PMID: [14848121](#)
47. Nouvellet P, Cucunuba ZM, Gourbiere S. Ecology, evolution and control of Chagas disease: a century of neglected modelling and a promising future. *Advances in parasitology*. 2015; 87:135–91. PMID: [25765195](#)
48. Magurran AE. *Measuring biological diversity*: Blackwell; 2004. 264 p.
49. Simpson EH. Measurement of diversity. *Nature*. 1949; 163(4148):688–.
50. Heip CH, Herman PM, Soetaert K. Indices of diversity and evenness. *Océanis (Paris)*. 1998(4:).
51. Cincotta RP, Wisniewski J, Engelman R. Human population in the biodiversity hotspots. *Nature*. 2000; 404(6781):990–2. PMID: [10801126](#)
52. Myers N, Mittermeier RA, Mittermeier CG, da Fonseca GAB, Kent J. Biodiversity hotspots for conservation priorities. *Nature*. 2000; 403(6772):853–8. PMID: [10706275](#)
53. INSEE, Gragnic B. La Guyane poursuit sa transition démographique. *Antiane—Pages économiques et sociales des Antilles-Guyane*. 2013;N° 76.
54. Hotez PJ. Ten Global "Hotspots" for the Neglected Tropical Diseases. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8(5).
55. de Thoisy B, Lacoste V, Germain A, Munoz-Jordan J, Colon C, Mauffrey J-F, et al. Dengue Infection in Neotropical Forest Mammals. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2009; 9(2):157–69. doi: [10.1089/vbz.2007.0280](#) PMID: [18945183](#)
56. Girod R, Roux E, Berger F, Stefani A, Gaborit P, Carinci R, et al. Unravelling the relationships between *Anopheles darlingi* (Diptera: Culicidae) densities, environmental factors and malaria incidence: understanding the variable patterns of malarial transmission in French Guiana (South America). *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 2011; 105(2):107–22. doi: [10.1179/136485911X12899838683322](#) PMID: [21396247](#)
57. Morris A, Gozlan R, Marion E, Marsollier L, Andreou D, Sanhueza D, et al. First Detection of *Mycobacterium ulcerans* DNA in Environmental Samples from South America. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2014; 8(1).
58. Jeannel D, Noireau F, Chaud P. Institut de veille sanitaire: émergence de la maladie de Chagas en Guyane française: évaluation en 2005 et perspectives. 2007.
59. Blanchet D, Breniere SF, Schijman AG, Bisio M, Simon S, Veron V, et al. First report of a family outbreak of Chagas disease in French Guiana and posttreatment follow-up. *Infection Genetics and Evolution*. 2014; 28:245–50.
60. Nilda Fernani P, Ruggiero A, Ceccarelli S, Menu F, Rabinovich J. Large-scale patterns in morphological diversity and species assemblages in Neotropical Triatominae (Heteroptera: Reduviidae). *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2013; 108(8):997–+. doi: [10.1590/0074-0276130369](#) PMID: [24402152](#)

61. Chippaux J-P, Pajot F-X, Geuffroy B, Tavakilian G. Etude préliminaire sur l'écologie et la systématique des triatomines (Hemiptera, Reduviidae) de Guyane française. *Cahiers-ORSTOM Entomologie médicale et parasitologie*. 1985; 23(2):75–85.
62. Dedet JP, Chippaux JP, Goyot P, Pajot FX, Tibayrenc M, Geoffroy B, et al. Natural hosts of Chagas disease in French Guiana—High-frequency of *Trypanosoma cruzi* zymodeme 1 in wild marsupials. *Annales De Parasitologie Humaine Et Comparee*. 1985; 60(2):111–7. PMID: [3923891](#)
63. Oostburg BFJ, Anijs JE, Oehlers GP, Hiwat HO, Burke-Hermelijn SM. Case report: the first parasitologically confirmed autochthonous case of acute Chagas disease in Suriname. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2003; 97(2):166–7. PMID: [14584370](#)
64. Hiwat H. Triatominae species of Suriname (Heteroptera: Reduviidae) and their role as vectors of Chagas disease. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2014; 109(4):452–8. PMID: [25004146](#)
65. Lainson R, Shaw JJ, Fraiha H, Miles MA, Draper CC. Chagas disease in the Amazon basin: I. *Trypanosoma cruzi* infections in silvatic mammals, Triatomine bugs and man in the state of Para, North Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1979; 73(2):193–204. PMID: [112730](#)
66. Valente VdC, Valente SAS, Noireau F, Carrasco HJ, Miles MA. Chagas disease in the Amazon basin: Association of *Panstrongylus geniculatus* (Hemiptera: Reduviidae) with domestic pigs. *Journal of Medical Entomology*. 1998; 35(2):99–103. PMID: [9538568](#)
67. Castro MCM, Barrett TV, Santos WS, Abad-Franch F, Rafael JA. Attraction of Chagas disease vectors (Triatominae) to artificial light sources in the canopy of primary Amazon rainforest. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2010; 105(8):1061–4. PMID: [21225207](#)
68. Valente VdC. Potential for domestication of *Panstrongylus geniculatus* (Latreille, 1811) (Liemiptera, Reduviidae, Triatominae) in the municipality of Muana, Marajo Island, State of Para, Brazil. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 1999; 94:399–400. PMID: [10677764](#)
69. Miles MA, Arias JR, de Souza AA. Chagas' disease in the Amazon basin: V. Periurban palms as habitats of *Rhodnius robustus* and *Rhodnius pictipes*—Triatomine vectors of Chagas' disease. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1983; 78(4):391–8. PMID: [6443629](#)
70. Miles MA, Desouza AA, Povoia M. Chagas' disease in the Amazon basin: 3. Ecotopes of 10 Triatomine bug species (Hemiptera, Reduviidae) from the vicinity of Belem, Para State, Brazil. *Journal of Medical Entomology*. 1981; 18(4):266–78. PMID: [6790704](#)
71. Teixeira ARL, Monteiro PS, Rebelo JM, Arganaraz ER, Vieira D, Lauria-Pires L, et al. Emerging Chagas disease: Trophic network and cycle of transmission of *Trypanosoma cruzi* from palm trees in the Amazon. *Emerging Infectious Diseases*. 2001; 7(1):100–12. PMID: [11266300](#)
72. Gurgel-Goncalves R, Galvao C, Costa J, Peterson AT. Geographic distribution of chagas disease vectors in Brazil based on ecological niche modeling. *Journal of tropical medicine*. 2012; 2012:705326-. doi: [10.1155/2012/705326](#) PMID: [22523500](#)
73. Carcavallo RU, Barata JMS, daCosta AIP, Serra OP. *Alberprosenia malheiroi* Serra, Atzingen & Serra, 1987 (Hemiptera, Reduviidae), redescription and bionomics. *Revista De Saude Publica*. 1995; 29(6):488–95. PMID: [8734974](#)
74. Molina JA, Gualdrón LE, Brochero HL, Olano VA, Barrios D, Guhl F. Distribución actual e importancia epidemiológica de las especies de triatomines (Reduviidae: Triatominae) en Colombia. *Biomédica*. 2000; 20(4):344–60.
75. Galvão C, Carcavallo R, da Silva Rocha D, Jurberg J. A checklist of the current valid species of the subfamily *Triatominae* Jeannel, 1919 (Hemiptera, Reduviidae) and their geographical distribution, with nomenclatural and taxonomic notes. *Zootaxa*. 2003(202):1–36.
76. Lent H, Jurberg J, Carcavallo RU. *Belminus laportei* sp.n. from the Amazon region (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae). *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 1995; 90(1):33–9.
77. Barrett TV, Arias JR. A new triatomine host of *Trypanosoma* from the Central Amazon of Brazil: *Cavernicola lenti* n. sp. (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1985; 80(1):91–6.
78. Monteiro FA, Wesson DM, Dotson EM, Schofield CJ, Beard CB. Phylogeny and molecular taxonomy of the Rhodniini derived from mitochondrial and nuclear DNA sequences. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2000; 62(4):460–5. PMID: [11220761](#)
79. LoGiudice K, Ostfeld RS, Schmidt KA, Keasing F. The ecology of infectious disease: Effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100(2):567–71. PMID: [12525705](#)
80. Simpson JE, Hurtado PJ, Medlock J, Molaei G, Andreadis TG, Galvani AP, et al. Vector host-feeding preferences drive transmission of multi-host pathogens: West Nile virus as a model system. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences*. 2012; 279(1730):925–33.

81. Miller E, Huppert A. The Effects of Host Diversity on Vector-Borne Disease: The Conditions under Which Diversity Will Amplify or Dilute the Disease Risk. *Plos One*. 2013; 8(11).
82. Roche B, Rohani P, Dobson AP, Guegan J-F. The Impact of Community Organization on Vector-Borne Pathogens. *American Naturalist*. 2013; 181(1):1–11. doi: [10.1086/668591](https://doi.org/10.1086/668591) PMID: [23234841](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23234841/)
83. Johnson PT, Ostfeld RS, Keesing F. Frontiers in research on biodiversity and disease. *Ecology letters*. 2015; 18(10):1119–33. doi: [10.1111/ele.12479](https://doi.org/10.1111/ele.12479) PMID: [26261049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26261049/)
84. Pacheco-Tucuch FS, Ramirez-Sierra MJ, Gourbiere S, Dumonteil E. Public Street Lights Increase House Infestation by the Chagas Disease Vector *Triatoma dimidiata*. *Plos One*. 2012; 7(4).
85. Dumonteil E, Nouvellet P, Rosecrans K, Ramirez-Sierra MJ, Gamboa-Leon R, Cruz-Chan V, et al. Eco-Bio-Social Determinants for House Infestation by Non-domiciliated *Triatoma dimidiata* in the Yucatan Peninsula, Mexico. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2013; 7(9).
86. Reyes-Lugo M, Rodriguez-Acosta A. Domiciliation of the sylvatic Chagas disease vector *Panstrongylus geniculatus* Latreille, 1811 (Triatominae: Reduviidae) in Venezuela. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2000; 94(5):508-. PMID: [11132377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11132377/)
87. Feliciangeli MD, Carrasco H, Patterson JS, Suarez B, Martinez C, Medina M. Mixed domestic infestation by *Rhodnius prolixus* Stal, 1859 and *Panstrongylus geniculatus* Latreille, 1811, vector incrimination, and seroprevalence for *Trypanosoma cruzi* among inhabitants in El Guamito, Lara state, Venezuela. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004; 71(4):501–5. PMID: [15516649](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15516649/)
88. Maestre-Serrano R, Eyes-Escalante M. Current state of the presence and distribution of triatomine in the department of Atlantico-Colombia: 2003–2010. *Boletin De Malaria Y Salud Ambiental*. 2012; 52(1):125–8.
89. Carrasco HJ, Segovia M, Londono JC, Ortegoza J, Rodriguez M, Martinez CE. *Panstrongylus geniculatus* and four other species of triatomine bug involved in the *Trypanosoma cruzi* enzootic cycle: high risk factors for Chagas' disease transmission in the Metropolitan District of Caracas, Venezuela. *Parasites & Vectors*. 2014; 7.
90. Aldana E, Heredia-Coronado E, Avendano-Rangel F, Lizano E, Luis Concepcion J, Bonfante-Cabarcas R, et al. Morphometric analysis of *Panstrongylus geniculatus* (Heteroptera: Reduviidae) from Caracas City, Venezuela. *Biomedica*. 2011; 31(1):108–17. PMID: [22159489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22159489/)
91. Orozco MM, Enriquez GF, Alvarado-Otegui JA, Cardinal MV, Schijman AG, Kitron U, et al. New Sylvatic Hosts of *Trypanosoma cruzi* and Their Reservoir Competence in the Humid Chaco of Argentina: A Longitudinal Study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2013; 88(5):872–82. doi: [10.4269/ajtmh.12-0519](https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0519) PMID: [23530075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23530075/)
92. Yeo M, Acosta N, Llewellyn M, Sanchez H, Adamson S, Miles GAJ, et al. Origins of Chagas disease: *Didelphis* species are natural hosts of *Trypanosoma cruzi* I and armadillos hosts of *Trypanosoma cruzi* II, including hybrids. *International Journal for Parasitology*. 2005; 35(2):225–33. PMID: [15710443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15710443/)
93. Gourbiere S, Dumonteil E, Rabinovich JE, Minkoue R, Menu F. Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by non-domiciliated Chagas disease vectors in the Yucatan peninsula, Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2008; 78(1):133–9. PMID: [18187796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18187796/)
94. Guhl F, Pinto N, Aguilera G. Sylvatic triatominae: a new challenge in vector control transmission. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009; 104:71–5. PMID: [19753461](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19753461/)
95. WHO. Report of the scientific working group on Chagas disease. Buenos Aires, Argentina. 2005.
96. Barbu C, Dumonteil E, Gourbiere S. Optimization of Control Strategies for Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata*, Chagas Disease Vector in the Yucatan Peninsula, Mexico. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2009; 3(4).
97. Barbu C, Dumonteil E, Gourbiere S. Evaluation of Spatially Targeted Strategies to Control Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata* Vector of Chagas Disease. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2011; 5(5).
98. Dumonteil E, Gourbiere S, Barrera-Perez M, Rodriguez-Felix E, Ruiz-Pina H, Banos-Lopez O, et al. Geographic distribution of *Triatoma dimidiata* and transmission dynamics of *Trypanosoma cruzi* in the Yucatan Peninsula of Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2002; 67(2):176–83. PMID: [12389944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12389944/)
99. Gorla DE. Recovery of *Triatoma infestans* populations after insecticide application—An experimental field study. *Medical and Veterinary Entomology*. 1991; 5(3):311–24. PMID: [1722730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1722730/)
100. Gorla DE. Population dynamics and control of *Triatoma infestans*. *Medical and Veterinary Entomology*. 1992; 6(2):91–7. PMID: [1421494](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1421494/)
101. Zu Dohna H, Cecere MC, Gurtler RE, Kitron U, Cohen JE. Spatial Re-Establishment Dynamics of Local Populations of Vectors of Chagas Disease. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 2009; 3(7):e490–e. doi: [10.1371/journal.pntd.0000490](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000490) PMID: [19636363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19636363/)




102. Polonio R, Ramirez-Sierra M, Dumontell E. Dynamics and Distribution of House Infestation by *Triatoma dimidiata* in Central and Southern Belize. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2009; 9(1):19–24. doi: [10.1089/vbz.2008.0002](https://doi.org/10.1089/vbz.2008.0002) PMID: [18620512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18620512/)
103. Nouvellet P, Ramirez-Sierra MJ, Dumontell E, Gourbiere S. Effects of genetic factors and infection status on wing morphology of *Triatoma dimidiata* species complex in the Yucatan peninsula, Mexico. *Infection Genetics and Evolution*. 2011; 11(6):1243–9.
104. Sanchez-Martin MJ, Feliciangeli MD, Campbell-Lendrum D, Davies CR. Could the Chagas disease elimination programme in Venezuela be compromised by reinvasion of houses by sylvatic *Rhodnius prolixus* bug populations? *Tropical Medicine & International Health*. 2006; 11(10):1585–93.
105. Salazar Schettino PM, Rosales Pina JS, Wastavino GR, Bravo MC, Blanco MV, Cardenas JL. *Triatoma mexicana* (Hemiptera: Reduviidae) in Guanajuato, Mexico: house infestation and seasonal variation. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2007; 102(7):803–7. PMID: [18060318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18060318/)
106. Carbajal de la Fuente AL, Minoli SA, Lopes CM, Noireau F, Lazzari CR, Lorenzo MG. Flight dispersal of the Chagas disease vectors *Triatoma brasiliensis* and *Triatoma pseudomaculata* in northeastern Brazil. *Acta Tropica*. 2007; 101(2):115–9. PMID: [17292320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17292320/)
107. Ferral J, Chavez-Nunez L, Euan-Garcia M, Ramirez-Sierra MJ, Najera-Vazquez MR, Dumontell E. Comparative Field Trial of Alternative Vector Control Strategies for Non-Domiciliated *Triatoma dimidiata*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010; 82(1):60–6. doi: [10.4269/ajtmh.2010.09-0380](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0380) PMID: [20064997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20064997/)
108. Waleckx E, Camara-Mejia J, Ramirez-Sierra MJ, Cruz-Chan V, Rosado-Vallado M, Vazquez-Narvaez S, et al. An innovative ecohealth intervention for Chagas disease vector control in Yucatan, Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015; 109(2):143–9. doi: [10.1093/trstmh/tru200](https://doi.org/10.1093/trstmh/tru200) PMID: [25604765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25604765/)
109. WHO. World Health Organization and Global Malaria Programme. *World Malaria Report 2014*. 2014.
110. Reynes JM, Laurent A, Deubel V, Telliam E, Moreau JP. The first epidemic of dengue hemorrhagic fever in French Guiana. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994; 51(5):545–53. PMID: [7985746](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7985746/)
111. Flamand C, Fabregue M, Bringay S, Ardillon V, Quenel P, Desenclos J-C, et al. Mining local climate data to assess spatiotemporal dengue fever epidemic patterns in French Guiana. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2014; 21(E2):232–40.
112. Dusfour I, Thalmensy V, Gaborit P, Issaly J, Carinci R, Girod R. Multiple insecticide resistance in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) populations compromises the effectiveness of dengue vector control in French Guiana. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 2011; 106(3):346–52. PMID: [21655824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21655824/)

## Annexe 2 - Evolutionary ecology of Chagas disease; what do we know and what do we need?

**Flores-Ferrer, A.,** Marcou, O., Waleckx, E., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2018). Evolutionary ecology of Chagas disease; what do we know and what do we need? *Evolutionary Applications*, 11(4), 470-487. <https://doi.org/10.1111/eva.12582>

# Evolutionary ecology of Chagas disease; what do we know and what do we need?

Alheli Flores-Ferrer<sup>1,2</sup> | Olivier Marcou<sup>1</sup> | Etienne Waleckx<sup>3</sup> | Eric Dumonteil<sup>4</sup> | Sébastien Gourbière<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>UMR 228, ESPACE-DEV-IMAGES, 'Institut de Modélisation et d'Analyses en Géo-Environnement et Santé', Université de Perpignan Via Domitia, Perpignan, France

<sup>2</sup>UMR 5096 'Laboratoire Génome et Développement des Plantes', Université de Perpignan Via Domitia, Perpignan, France

<sup>3</sup>Laboratorio de Parasitología, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Mexico

<sup>4</sup>Department of Tropical Medicine, School of Public Health and Tropical Medicine, Tulane University, New Orleans, LA, USA

## Correspondence

Sébastien Gourbière, UMR 228 ESPACE-DEV-IMAGES, 'Institut de Modélisation et d'Analyses en Géo-Environnement et Santé', Université de Perpignan Via Domitia, Perpignan, France.  
Email: gourbiere@univ-perp.fr

## Funding information

CONACYT (Person Number 239540); Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología Basic Science, Grant/Award Number: CB2015-258752; National Problems, Grant/Award Number: PN2015-893

## Abstract

The aetiological agent of Chagas disease, *Trypanosoma cruzi*, is a key human pathogen afflicting most populations of Latin America. This vectorborne parasite is transmitted by haematophagous triatomines, whose control by large-scale insecticide spraying has been the main strategy to limit the impact of the disease for over 25 years. While those international initiatives have been successful in highly endemic areas, this systematic approach is now challenged by the emergence of insecticide resistance and by its low efficacy in controlling species that are only partially adapted to human habitat. In this contribution, we review evidences that Chagas disease control shall now be entering a second stage that will rely on a better understanding of triatomines adaptive potential, which requires promoting microevolutionary studies and -omic approaches. Concomitantly, we show that our knowledge of the determinants of the evolution of *T. cruzi* high diversity and low virulence remains too limiting to design evolution-proof strategies, while such attributes may be part of the future of Chagas disease control after the 2020 WHO's target of regional elimination of intradomestic transmission has been reached. We should then aim at developing a theory of *T. cruzi* virulence evolution that we anticipate to provide an interesting enrichment of the general theory according to the specificities of transmission of this very generalist stercorarian trypanosome. We stress that many ecological data required to better understand selective pressures acting on vector and parasite populations are already available as they have been meticulously accumulated in the last century of field research. Although more specific information will surely be needed, an effective research strategy would be to integrate data into the conceptual and theoretical framework of evolutionary ecology and life-history evolution that provide the quantitative backgrounds necessary to understand and possibly anticipate adaptive responses to public health interventions.

## KEYWORDS

adaptive dynamics, domiciliation, generalist parasite, insecticide resistance, local adaptation, microevolution, multihost virulence evolution, Trypanosomatidae

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

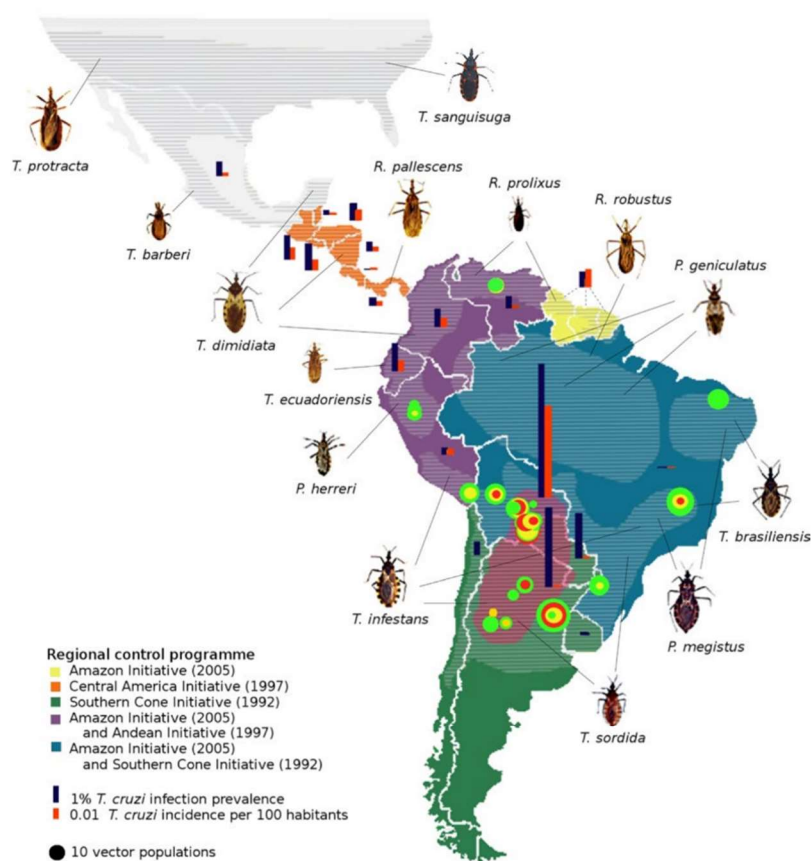
© 2017 The Authors. *Evolutionary Applications* published by John Wiley & Sons Ltd

## 1 | INTRODUCTION

American trypanosomiasis, also named Chagas disease after the Brazilian physician who first described the trypanosome, its vectors and hosts (Chagas, 1909), is a key human vectorborne zoonotic disease that is endemic in 21 Latin American countries (Figure 1) and the southern United States (Bern, Kjos, Yabsley, & Montgomery, 2011; World Health Organisation, 2014), and it is now also spreading through international migrations into Europe (Perez-Molina et al., 2011), Canada (Schipper, McClarty, McRuer, Nash, & Penney, 1980), New Zealand and Australia (Jackson, Pinto, & Pett, 2014). The trypanosome develops slowly in humans with a brief acute phase followed by long-lasting chronic conditions characterized by cardiac and/or digestive pathologies leading to variable debilitating and life-threatening effects (Rassi, Rezende, Luquetti, & Rassi, 2010). The chronicity of the pathogenesis has contributed to make this trypanosomiasis a “silent” disease, thereby delaying major public health

initiatives to the 1990s, and it is now associated with a high hidden cost contributing to a global health and economic burden that makes it a major human disease with societal costs similar to those of uterine, cervical and oral cancers (Lee, Bacon, Bottazzi, & Hotez, 2013).

While Chagas disease is becoming part of public health policies in North America (CDC, 2013; PHAC, 2015), Europe (Basile et al., 2011) and Australia (Jackson et al., 2014), the vast majority of the 6–7 million people diagnosed with the disease live in Latin America with a prevalence of infection reaching up to 6.1% in Bolivia and 3.6% in Argentina (World Health Organisation, 2015b), while another 65 million people from the Americas are at risk of infection as they are daily exposed to vector transmission (World Health Organisation, 2014). The disease ecology in these endemic areas is arguably one of the most complex of all human vectorborne diseases whose transmission is further impacted by ongoing socio-economical changes (Briceño-León, 2007; Briceño-León & Méndez Galván, 2007). The causal agent of Chagas disease, the protozoan *Trypanosoma cruzi*, is a genetically diverse parasite able



**FIGURE 1** Eco-epidemiology of Chagas disease. The spatial distributions of the main triatomine vector species appear as shaded areas, while countries endemic for Chagas disease are coloured according to their contribution(s) to the main regional control programs initiated in the 1990–2000s. The last WHO’s statistics about national prevalence and incidence of the disease are given for each of these countries. The nationwide data summarized on this map are also provided in Appendix A in Supporting Information. Green, yellow and red circles stand for susceptible, resistant and highly resistant triatomine populations. The sizes of the circles are proportional to the number of populations of each province where resistance to one or more insecticides has been detected. The highly endemic Gran Chaco eco-region, where most resistance has been observed so far, is highlighted in red

to infect a broad range of vertebrates including over 100 mammal species (Jansen & Roque, 2010; World Health Organisation, 2002). The transmission of *T. cruzi* within its host (meta-)community is vectored by a large species diversity of bugs of the triatominae subfamily that are generalist haematophagous able to feed on an even broader range of vertebrate species (Gourbière, Dorn, Tripet, & Dumonteil, 2012). The complexity of these eco-epidemiological networks is such that *T. cruzi* eradication cannot be targeted and that the WHO Generic Roadmap for Neglected Tropical Diseases focuses on the regional elimination of intradomestic transmission by 2020 (World Health Organisation, 2015a). In the absence of vaccine and with the poor availability and side effects of available drugs (Chatelain, 2017), the cornerstone strategy to achieve such a goal is triatomine vector control.

This strategy lies at the heart of the WHO policy (World Health Organisation, 1998, 2010a) and of the multinational initiatives that have been launched since the 1990s to reduce human–vector contact at the regional scale, by massive campaigns of indoor insecticide spraying planned across the Andes (Salvatella, 2007), the southern cone (Silveira et al., 2002), Central America (Mancero & Ponce, 2011) and the Amazon region (World Health Organisation, 2005; Figure 1). These efforts have been successful in strongly reducing transmission due to two key “domestic” vectors, that is, *Triatoma infestans* and *Rhodnius prolixus*, that show strong levels of adaptation to human habitat (Waleckx, Gourbière, & Dumonteil, 2015). The interruption of intradomestic transmission due to *T. infestans* has been officially certified in various areas/countries, such as in Uruguay (World Health Organisation, 2012), Chile (World Health Organisation, 2000), several states of Brazil (World Health Organisation, 2006), and more recently in Argentinean provinces, and two departments of Southern Peru (World Health Organisation, 2010b). Today, the persistence of vector transmission in many other places (Patterson & Guhl, 2010) raises new issues for the future of Chagas disease’s control. These emerging challenges are associated with typical evolutionary processes that could significantly change the local and/or global patterns of the disease epidemiology: (i) the rise of insecticide resistance (Mougabure-Cueto & Picollo, 2015; Pessoa, Vinãs, Rosa, & Diotaiuti, 2015), (ii) the adaptation of nondomesticated vectors to the human habitat (Almeida et al., 2009; Reyes-Lugo & Rodríguez-Acosta, 2000; Waleckx, Gourbière, et al., 2015), and (iii) the potential evolution of *T. cruzi* virulence (Bull & Luring, 2014; Pelosse et al., 2013).

In this contribution, we consider each of these three challenges in turn. For each of them, we aim at reviewing the efforts to provide evidences of the underlying evolutionary processes, and to place the control of the disease into an eco-evolutionary perspective. Along with a synthesis of the existing data, we intend to identify research lines that would significantly enhance our understanding of the evolutionary forces that shape the current and future patterns of *T. cruzi* transmission. We stress that such an eco-evolutionary knowledge is likely to become increasingly important to sustain the level of control of “domestic” vectors and to tackle the transmission due to nondomesticated triatomine species, whose epidemiological importance has definitely been uncovered in the last few years (Waleckx, Camara-Mejia, et al., 2015; Waleckx, Gourbière, et al., 2015).

## 2 | TRIATOMINE LIFE-HISTORY EVOLUTION AND VECTOR CONTROL CHALLENGES

The last 25 years of triatomine control have been designed under the assumption that the evolutionary potential of triatomines would be weak enough for them not to adapt to the new ecological conditions set by control interventions. This adaptive potential was a priori thought to be weak (Gorla, 1994; Schofield & Dias, 1999) for three principal reasons: the low level of triatomine genetic diversity (Mougabure-Cueto & Picollo, 2015), their long life expectancy (Guhl & Schofield, 1996; Monteiro, Escalante, & Beard, 2001) and the design of the control interventions based on low-frequency intervention with very high coverage (Bustamante Gomez, Diotaiuti, & Gorla, 2016). We review below field and laboratory studies on the development of insecticide resistance and the adaptation potential of vectors to human habitat as evidences that triatomine adaptive evolution can be much faster than anticipated and may jeopardize control efforts.

### 2.1 | Insecticide resistance

The development of insecticide resistance is a major issue wherever chemical control has been intended (Brown, 1986; Liu, 2015; Mallet, 1989; Rivero, Vézilier, Weill, Read, & Gandon, 2010). Populations of key vectors such *Anopheles* and *Culex* mosquitoes have been resistant to insecticides for over 60 years (Gjullin & Peters, 1952; Jones et al., 2012; Ranson & Lissenden, 2016), and similar resistance has also appeared in *Aedes* mosquitoes (Georghiou, 1986; Vontas et al., 2012). Unsurprisingly, given these past experiences, evidences of pyrethroid resistance are mounting in triatomines, especially in *T. infestans* and *R. prolixus* that have been heavily targeted by international control initiatives.

#### 2.1.1 | Insecticide resistance in triatomines; where, when, who and to what extent?

Although insecticide resistance had been reported before the major international initiatives were launched (González Valdivieso, Sanchez Diaz, & Nocerino, 1971), its regular assessment began in the mid-1990s. We compiled measures of pyrethroid resistance in 378 populations studied since then (see Appendix B in Supporting Information), among which 149 (39%) were considered as “resistant.” The most documented foci of resistance are populations of *T. infestans* from northern Argentina (43.6%) and Bolivia (45.6%) with only a few additional cases reported from populations of *T. infestans* in Brazil and Peru, *R. prolixus* in Venezuela, *Triatoma sordida* in Brazil and *Panstrongylus herreri* in Peru (Figure 1). These highly endemic areas being under more investigations than many other places in Latin America, insecticide resistance may actually be spread over a larger spatial range than suggested by Figure 1 (although at different levels, see below). The highest levels of resistance are mostly observed in and around the Chaco region where 79 field populations of *T. infestans* have been shown to be highly resistant (i.e.,  $RR_{50} > 50$  or mortality  $< 30\%$ ). In these areas, the level of

resistance can be up to 2,000 times higher than the level in reference strains (Sierra, Capriotti, Fronza, Mougabure-Cueto, & Ons, 2016), and it has already led to control failures (Picollo et al., 2005). Interestingly, we could not detect any temporal change in the levels of insecticide resistance reported since 2000 (Figure 2a,b) or with the number of years of control (Figure 2c,d). This suggests, as previously mentioned (Bustamante Gomez et al., 2016), that natural tolerance was already present to various levels at a large scale, although the highest levels remain concentrated in and around the Chaco area, where resistant and susceptible individuals still coexist at the local scale of a village or even a single household (Germano, Picollo, & Mougabure-Cueto, 2013). The majority of resistant populations of *T. infestans* were found resistant to deltamethrin (73.9%) with high levels of resistance also observed to other pyrethroids in Argentinian and Bolivian populations (Figure 2c,d), but there currently is little evidence of multiple resistances (Fabro et al., 2012; Germano & Picollo, 2014; Yon et al., 2004).

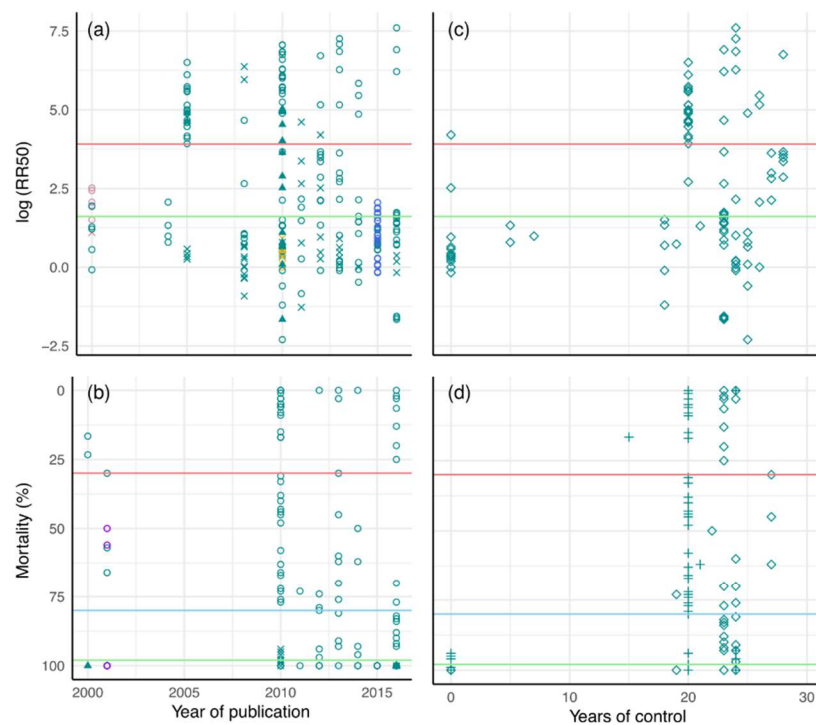
### 2.1.2 | A priori evolutionary thoughts and evolutionary questions

Insecticide resistance has emerged in triatomines, according to the general trend observed in many insects (Mallet, 1989; Rivero et al.,

2010) and despite the a priori evolutionary thoughts mentioned above. Whether the massive spraying of pyrethroids through international initiatives was worth is out of question given the success in controlling some of the most epidemiologically relevant triatomine populations. However, the evidences above raise issues about the sustainability of such vector control. We now need to reconsider our initial evolutionary thoughts in the light of more quantitative data and concepts to characterize triatomines' true evolutionary potential and possibly identify evolution-proof spraying strategies that will minimize the development of insecticide resistance while still providing efficient vector control.

#### Genetic diversity and evolutionary potential

That triatomines have a low adaptive potential due to their low genetic diversity is a statement that should be considered with caution. The correlation between genetic diversity measured at neutral molecular markers (typically used in triatomine genetics, see Gourbière et al., 2012 for a review) and short-term adaptive potential is indeed highly debatable, mostly because such markers retain information from a tiny part of the genome and as they can lose genetic variability at a very different rate than adaptive loci (Reed & Frankham, 2001). By contrast, the ability to adapt to rapidly happening environmental



**FIGURE 2** Levels of insecticide resistance reported in triatomines population with respect to their date of detection (a,b) and the number of years of control preceding detection (c,d). The level of resistance is measured as the logarithm of  $RR_{50}$  (a and c) or as a percentage of mortality (b and d). The green and pink lines are standard thresholds differentiating between susceptible, resistant and highly resistant triatomines populations. In b and d, no specific status is given to populations lying between the blue and pink lines. Colours indicate different species: green (*Triatoma infestans*), yellow (*Triatoma brasiliensis*), blue (*Triatoma sordida*), pink (*Rhodnius prolixus*) and violet (*Panstrongylus herreri*). Shapes correspond to different types of resistance in a and b; circles (pyrethroids), X (nonpyrethroids) and triangles (insecticide synergy), and they indicate countries in c and d; crosses (Bolivia) and lozenge (Argentina). Data are provided in Appendix B in Supporting Information

changes induced by human activities is increasingly recognized as a complex combination of genetic and epigenetic factors (Fernández et al., 2014; Rey, Danchin, Mirouze, Loot, & Blanchet, 2016), and it has been hypothesized that epigenetic could contribute to triatomine speciation (Costa et al., 2016; Dujardin, Costa, Bustamante, Jaramillo, & Catala, 2009). Interestingly, it has recently been shown that the spatial distribution of highly resistant populations coincides with the distribution of an intermediate cytogenetic group of *T. infestans* and further correlates with local environmental variables (Bustamante Gomez et al., 2016). This environmental determinism could, as suggested by the authors, be the outcome of an evolutionary dynamics involving some trade-offs between resistance genes and key ecological traits. Alternatively, it could reflect the effects of abiotic factors on the epigenetic components and/or the role of transposable elements in the regulation of gene expression (Rey et al., 2016). The importance of the regulation of (detoxification) gene expression was indeed recently proposed to explain that populations with similar frequencies of *kdr* mutations affecting the target sites of pyrethroid present different levels of resistance (Sierra et al., 2016). Meanwhile, it has been suggested that today's patterns of pyrethroid resistance reflect the existence of "naturally tolerant populations" of *T. infestans* rather than selective sweeps associated with insecticide spraying (Mougabure-Cueto & Picollo, 2015). This is indeed consistent with the reports of resistance profiles in sylvatic populations (Bustamante Gomez et al., 2016; Depickère et al., 2012; Roca-Acevedo et al., 2011), the broad spatial distribution of resistance (Figure 1, Mougabure-Cueto & Picollo, 2015) and the apparent absence of temporal changes in the observed levels of resistance (Figure 1b). Undoubtedly, triatomine insecticide resistance is a complex and plastic trait as it involves different mechanisms (González Audino, Vassena, Barrios, Zerba, & Picollo, 2004; Mougabure-Cueto & Picollo, 2015; Roca-Acevedo, Picollo, Capriotti, Sierra, & Santo-Orihuela, 2015) with a polygenic determinism (Pessoa et al., 2015). This trait shall now be investigated through functional genomics approaches (as genuinely initiated by Traverso et al., 2017), if one is to uncover the true nature of its variations, and propose some mechanistic explanations to the intriguing associations of the highest level of resistance with a specific genetic background and environmental variables (Bustamante Gomez et al., 2016).

### Fitnesses are composite measures

A critical difficulty in assessing our evolutionary a priori and the evolutionary questions raised above is the lack of integrative measures that would allow comparing the fitness of resistant and susceptible individuals with respect to trait values over their entire life cycle, that is, the duration, survival and fecundity rates of each developmental stages, and the effect of insecticide on those different traits. Most experimental studies indeed focus on a single stage and typically measure effects of insecticide on survival of eggs (6%), first and fifth instars (86%, 4%) or adults (4%) of triatomines caught in their domestic (35%), peridomestic (58%) and sylvatic (7%) habitats (data from Appendix B in Supporting Information). Some pioneering attempts provide interesting estimates of both fecundity and longevity of the different

stages from colonies with different levels of resistance to deltamethrin (Germano & Picollo, 2014; Pires, Barbosa, & Diotaiuti, 2000). More resistant populations laid a lower number of eggs (Germano & Picollo, 2014) of higher weight (Pires et al., 2000). Meanwhile, those studies show an extension of egg or duration of instar stages in resistant individuals with compensation in others, so that there is overall no effect of resistance on the length of the complete life cycle. Although these lower reproductive outputs and developmental delays were interpreted as costs of resistance, they only affect the fitness of resistant and susceptible individuals when exposed to insecticide. Just as Germano and Picollo's (2014) data provide evidences of trade-off between the duration of different instar stages, insecticide resistance could be linked through trade-offs with the rates of survival and adult life stage, but this was not evaluated. Expressions of fitness with respect to life-history traits of individuals with developmental stages have been developed for a long time (Caswell, 2001, chapters 3–4) allowing to account for various trade-offs between such traits (Roff, 2002, chapter 4; Roff, 2010, chapters 2–3). To provide quantitative studies about the evolution of resistance in triatomines now requires such integrative fitness measures to be calculated for resistant and susceptible individuals in both treated and nontreated conditions as the evolution of resistance usually involves some form of spatially heterogeneous or temporally variable selection with a selective disadvantage of resistant individuals in nontreated environment. Triatomines are typically exposed to lethal doses inside domiciles and sublethal doses in peridomestic (Bustamante Gomez, Caldas Pessoa, Luiz Rosa, Espinoza Echeverria, & Gonçalves Diotaiuti, 2015; Fronza, Toloza, Picollo, Spillmann, & Mougabure-Cueto, 2016). According to existing models, sublethal doses are likely to limit the evolution of resistance as selective pressures are then relaxed on earlier life stages and mostly affect the older and more infected vector individuals (Read, Lynch, & Thomas, 2009). Accordingly, the peridomestic habitat could provide a reservoir for re-infestation (Cecere et al., 2013; Gürtler, 2009) but with less resistant individuals, which could potentially impede the spread of resistant genes. Similarly, the effect of temporal heterogeneity in control interventions could be assessed. In such context, an interesting point raised by Germano and Picollo (2014) is that insecticide spraying might be seen as a strong random environmental variation. Such variability is well known to select for bet-hedging strategies and adaptive developmental delays (Gourbière & Menu, 2009 and references therein) that could explain prolonged developmental times in triatomine nymphs (Menu, Ginoux, Rajon, Lazzari, & Rabinovich, 2010).

## 2.2 | Domiciliation

There is a large diversity of triatomine species (Gourbière et al., 2012; Lent & Wgodzinsky, 1979; Schofield & Galvão, 2009) whose epidemiological importance is linked to their level of adaptation to human environment, that is, their level of domiciliation. Understanding the ability of triatomine species/populations to occupy wild and/or human habitat and its evolvability is thus essential in both optimizing today's control strategies and anticipating future epidemiological trends.

### 2.2.1 | Domiciliation, transmission and vector control

The epidemiological importance of triatomine species/populations is linked to their level of domiciliation as the latter defines the level of human/vector contacts (Dujardin, Schofield, & Panzera, 2002), which in turn has important implications for the design and efficacy of vector control interventions (Abad-Franch, 2016; Waleckx, Gourbière, et al., 2015) that are summarized in Table 1. Insecticide spraying in human dwellings is likely to be successful only in settings where the vector species targeted lives exclusively in human structures and there is no sylvatic population, which can act as a source of re-infestation (case 1 in Table 1). This is the case where vector species have been introduced in the domestic environment out of their place of origin, such as *T. infestans* in Brazil or *R. prolixus* in Central America, which have been successfully eliminated after chemical control (Hashimoto & Schofield, 2012; Schofield, Jannin, & Salvatella, 2006; Silveira & Vinhaes, 1999). In alternative settings, where the vector species is native and maintains sylvatic populations, its elimination is actually impossible, and insecticide spraying has been shown to be much less effective. For example, while being the species best adapted to human habitat and despite years of vector control by insecticide, *T. infestans* persists in human dwellings in Bolivia, where various sylvatic populations have been reported (case 2 in Table 1, Torrico, 1946; Bermudez, Balderrama, & Torrico, 1993; Noireau et al., 1997; Buitrago et al., 2010; Waleckx et al., 2011, 2012). Part of the observed re-infestation of houses can be attributed to the dispersal of bugs from sylvatic populations (Brenière et al., 2013), and a combination of chemical control with alternative strategies to impede the entry of sylvatic vectors should be preferred to chemical control alone in such areas. Another example comes from the Yucatan peninsula (Mexico), where *Triatoma dimidiata* is sylvatic and merely enters human dwellings but has not been able to adapt yet to establish colonies in this habitat (Case 3 in Table 1, Dumonteil et al., 2002; Gourbière, Dumonteil, Rabinovich, Minkoue, & Menu, 2008; Dumonteil, Ramirez-Sierra, Ferral, Euan-Garcia, & Chavez-Nunez, 2009; Waleckx, Pasos-Alquicira, Ramirez-Sierra, & Dumonteil, 2016). In this setting, chemical control is totally ruled out (Barbu, Dumonteil, & Gourbière, 2009), and alternative strategies, such as the installation of insect screens, are more likely to be effective and sustainable (Barbu, Dumonteil, & Gourbière, 2011; Barbu et al., 2009; Waleckx, Camara-Mejia, et al., 2015; Table 1). Triatomine species considered in the process of domiciliation/domestication, such as *Triatoma sherlocki* (Almeida et al., 2009) or *Panstrongylus geniculatus* (Reyes-Lugo & Rodriguez-Acosta, 2000; Waleckx, Gourbière, et al., 2015), illustrate entomological situations similar to *T. dimidiata* in Yucatán. Finally, in places where primary vector species can be successfully removed, the control of *T. cruzi* transmission can also be challenged if secondary vectors exist in ecotopes surrounding treated dwellings (case 4 in Table 1). For example, in Brazil, the interruption of chemical treatment after successful elimination of *T. infestans* has been followed by recolonization by native species such as *Triatoma brasiliensis* in the north-eastern region or *Panstrongylus megistus* in the coastal areas (Silveira & Vinhaes, 1999). A combination of insecticide spraying and strategies targeting dispersal may thus also be necessary in such cases.

**TABLE 1** Control interventions and potential evolutionary issues according to the adaptation of vector populations to their typical ecotopes

Case	Vector populations		Control interventions					Potential evolutionary issues				Section
	Domicile and peridomestic	Sylvatic ecotopes	Goals	Chemical control	Physical barrier	House improvement	Entomological monitoring	Insecticide resistance	Behavioural changes	Domiciliation		
1	Yes	No	Elimination	X			X	X	X			2.1
2	Yes	Yes	Elimination in human habitat Limit dispersal into domiciles	X	X	X	X	X	X			2.1, 2.2
3	No	Yes	Limit dispersal into domiciles		X	X			X	X		2.2
4	Yes	Yes—secondary vectors	Elimination in human habitat Limit dispersal into domiciles Limit adaptation of secondary vectors	X	X	X	X		X	X		2.1, 2.2



## 2.2.2 | Triatomine domiciliation potential

Although it is generally thought that anthropogenic pressure and damage to triatomine biotopes promote dispersion towards human dwellings and domiciliation of sylvatic triatomines, the evolutionary processes and driving mechanisms of adaptation to human environments remain poorly understood. On the one hand, taking into account the high morphologic plasticity of Triatominae associated with a rapid adaptation to different ecotopes (Dujardin, Steinden, Chavez, Machane, & Schofield, 1999; Dujardin et al., 2009), as well as the high diversity of human habitats, and the catholic feeding habits observed for many species of triatomines (Rabinovich et al., 2011), it is safe assuming that any triatomine population can infest human dwellings in particular settings. On the other hand, only a small fraction of triatomines are able to establish sustainable domestic colonies there, suggesting that these have evolved a set of traits which confers the ability to exploit domestic habitat (Abad-Franch & Monteiro, 2007). According to Schofield, Diotaiuti and Dujardin (1999), domiciliation involves both genetic and phenetic simplification as a result of a strong inside dwelling intraspecific competition after invading populations reach the carrying capacity of the domestic habitat. They speculated that such simplified genotypes would be the most efficient in obtaining blood and avoiding to “waste energetic resources to produce genes or gene products that may not be used.” While such adaptive view has been influential, including for vector control (see Section 2.1), its ecological foundations remain loosely documented. First, there is no quantitative evidence of the specificity and presumably higher stability of the “domestic” habitat. If there are probably less demographic changes of the blood hosts than in sylvatic ecotopes, and maybe less temperature variations (this clearly depends on human dwelling type and wild nests we are comparing), humans also tend to remove insects from its habitat, so stability may be very subjective. Second, the link between changes in ecological traits and selective advantage to triatomines in a domestic habitat is lacking. The authors used an eclectic mix of evidences to back their proposal about morphological and genetic changes observed in the transition from natural to artificial habitat. These included a progressive simplification of the sensory system in accordance with increasing habitat stability, a relaxed bilateral symmetry, a general reduction in body size, mainly in female bugs, leading to a corresponding reduction in sexual dimorphism (as females are on average larger than males in Triatominae), a decrease in total DNA per cell, a reduction in variability and polymorphism of isoenzymes, and a reduction in gene sequence variability (Schofield et al., 1999). Unfortunately, these observations have not been accompanied with any studies on the fitness of these different morpho- and genotypes in artificial environments to effectively link simplified genotypes or phenotypes with increased competitive ability in domestic habitats. In addition, most of the observed changes have not been supported by subsequent studies. For example, while Panzera et al. (2004) reported a reduction in DNA content in *T. infestans* from the Andes to the lowlands in South America, Hernandez, Abraham, Moreno, Gorla,

and Catala (2008) reported an increasing complexity of the antennal sensilla pattern of the same insects from the lowlands to the Andes. Antennal sensilla patterns have also been shown to depend on many parameters including species, populations of a same species, sex and microhabitat (Arroyo, Esteban, Catala, & Angulo, 2007; Catala, Maida, Caro-Riano, Jaramillo, & Moreno, 2004; Dujardin et al., 2009; Hernandez et al., 2008), so that a simplification of the sensory system in the transition from sylvatic to domestic habitat (which provide plenty of different microhabitats) is a too simplistic idea and cannot be established as a rule. Similarly, the reduction in sexual dimorphism, which has been proposed as a marker of domiciliation in Triatominae (Dujardin et al., 1999), or the levels of fluctuating asymmetry—which is expected to be lower in stable habitats (Marquez & Saldamando-Benjumea, 2013; Nattero, Dujardin, del Pilar Fernández, & Gürtler, 2015) while the model of domiciliation of Triatominae mentioned above paradoxically predicts a relaxed bilateral symmetry as a consequence of habitat stability leading to a demographic increase and subsequent competition for food (Schofield et al., 1999), do not show consistent enough patterns, and should also be interpreted with caution (Dujardin et al., 1999; Marquez & Saldamando-Benjumea, 2013; Nattero et al., 2015; Sandoval Ramirez et al., 2015). Consequently, the morphological characters generally studied in Triatominae appear too variable to trustworthy be used to infer the level of domiciliation of triatomine species/populations or as markers of potential for domiciliation.

As mentioned above, a high plasticity is also observed in terms of blood hosts for many triatomine species (Rabinovich et al., 2011). This feature suggests that triatomines can easily adapt to new blood sources if their natural hosts disappear (as can occur when human and its domestic animals invade new areas), and potentially use human/domestic animals without a real evolutionary cost. Some studies have measured different life-history traits of triatomines in relation to different blood hosts (Emmanuelle-Machado et al., 2002; Gomes, Azambuja, & Garcia, 1990; Guarneri, Araujo, Diotaiuti, Gontijo, & Pereira, 2011; Guarneri, Pereira, & Diotaiuti, 2000; Lunardi, Gomes, Peres Camara, & Arrais-Silva, 2015; Martinez-Ibarra, Grant-Guillen, Nogueira-Torres, & Trujillo-Contreras, 2004; Martinez-Ibarra et al., 2006; Medone, Balsalobre, Rabinovich, Marti, & Menu, 2015; Nattero, Leonhard, Rodriguez, & Crocco, 2011; Nattero, Rodriguez, & Crocco, 2013), as well as blood host preferences (Crocco & Catala, 1997; Gürtler et al., 2009; Jiron & Zeledon, 1982). This kind of studies can shed light on the attractiveness of human and/or domestic animals as blood hosts, as well as the performances and advantages/disadvantages to feed on them, and can thus help predicting the potential for domiciliation of different triatomine populations (Guarneri et al., 2011). Nevertheless, results need again to be interpreted with caution and extrapolation to natural situations may be difficult, as many traits affect fitness and results can depend on the traits studied. For example, while Nattero et al. (2011) suggested a better reproductive success for *T. infestans* feeding on mammalian rather than avian blood, Medone et al. (2015) reported a better population growth for *T. infestans* feeding on hen rather than human blood. Moreover, while better performances of the studied traits when feeding on human/domestic animals may suggest that a

triatomine population will gain advantage to invade human dwellings, it will not necessarily happen. Many factors cannot be reproduced in the laboratory, including host behaviour in its natural habitat. Inversely, this is not because lower performances are observed when feeding on human that invasion of human dwellings will not happen. The association with blood hosts depends on the benefit/cost ratio for triatomines, and a nonoptimal association can be preferred or even vital on some occasions, as evidenced by the fact that feeding patterns are modified depending on the availability and density of vectors and hosts (Gürtler et al., 2009). In such a context, data-driven modelling approaches could be used to concomitantly derivate fitness measures of vectors and help predicting domiciliation potential by expanding standard evolutionary ecology theories rooted in source-sink dynamical models (Gourbière & Gourbière, 2002; Nouvellet, Cucunubá, & Gourbière, 2015; Rascalou, Pontier, Menu, & Gourbière, 2012).

### 3 | TRYPANOSOMA CRUZI DIVERSITY AND VIRULENCE EVOLUTION

While triatomine vectors blood feed on a variety of vertebrate hosts including amphibians, reptiles, birds and mammals, *T. cruzi* infection is restricted to mammalian species. For example, complement-mediated lysis of the parasites rapidly occurs in birds, making them refractory to *T. cruzi* infection (Lima & Kierszenbaum, 1984; Minter-Goedbloed & Croon, 1981). *Trypanosoma cruzi* can nonetheless be considered a very generalist parasite, able to infect a large range of mammalian species covering very different orders, including Marsupialia, Rodentia, Lagomorpha, Chiroptera, Carnivora and Primata. While the infection in these different orders may have variable outcomes, there are also many common features in the acquisition and the within-host dynamic of *T. cruzi* that may contribute to explain its overall high diversity and

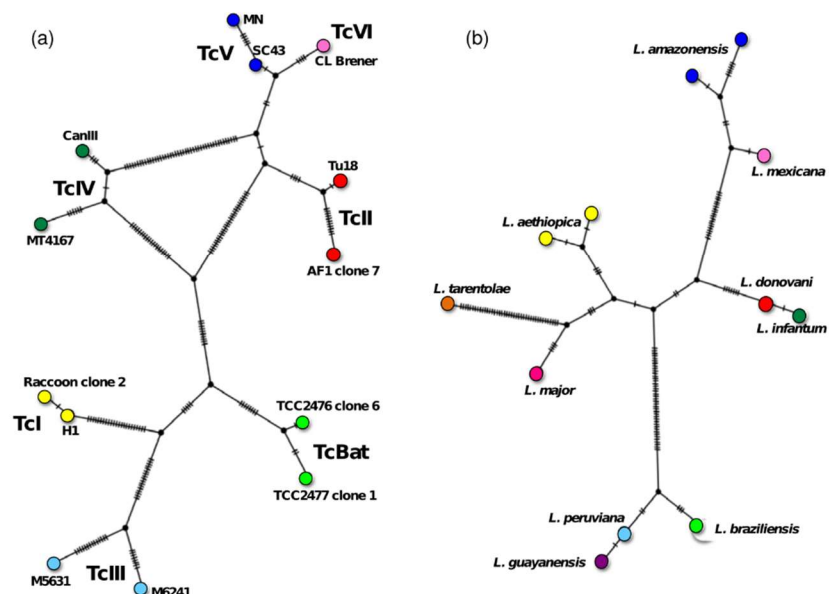
low virulence that are described below. We refer here to virulence as a parasite-induced loss of host's fitness. This broad definition encompasses both the empirical assessments of *T. cruzi* sublethal effects (see Section 3.1) and the theoretical acceptance of virulence as a rate of pathogen-induced host mortality (see Section 3.2).

#### 3.1 | *T. cruzi* diversity and its determinants

*Trypanosoma cruzi* represents one of the best model organisms following a predominant clonal evolution model, with rare recombination and/or hybridization events (Tibayrenc & Ayala, 2015). The high genetic diversity of the parasite is believed to have arisen from this clonal model, leading to its subdivision into seven discrete typing units (DTUs TcI to TcVI and TcBat), which are highly stable across the Americas and over time (Zingales et al., 2009, 2012), and correspond to a (near-) clade genetic structuration of the parasite as a species (Tibayrenc & Ayala, 2015). This level of genetic diversity among *T. cruzi* DTUs is comparable to that observed among some *Leishmania* species (Yeo et al., 2011; and Figure 3). While TcI to TcIV are considered monophyletic and ancient clades, TcV and TcVI are more recent natural hybrids of TcII and TcIII DTUs (Lewis et al., 2011). However, with improved genotyping methods, a growing number of studies suggest that recombination and hybridization may be much more frequent than previously acknowledged, challenging the current model of clonal evolution (Messenger & Miles, 2015), and more studies will be required to clarify this issue.

Many studies have attempted to associate this genetic variability of the parasite with specific vertebrate hosts and transmission cycles, restricted geographic distribution of strains and DTUs, and the biological and clinical characteristics of the infection (Messenger, Miles, & Bern, 2015). For example, it was believed that TcI DTU was largely predominant in Mexico and to some extent in Central America (over 95% of the

**FIGURE 3** Genetic diversity of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. TCS haplotype networks for *T. cruzi* DTUs (a) and *Leishmania* species (b) were constructed based on sequence alignments of the mini-exon intergenic sequence and HSP70 gene, respectively, using PopArt. *T. cruzi* strains and corresponding DTUs (TcI to TcVI and TcBat) are indicated, as well as *Leishmania* species. Ticks on network branches indicate the number of mutations from one haplotype to the next. The mini-exon sequences were 210–250 bp in length, with 122 segregating sites, and 99 parsimony informative sites for the *T. cruzi* network. *Leishmania* HSP70, sequences were 1,245 bps in length, with 110 segregating sites, and 79 parsimony informative sites



strains), but recent studies have documented the presence of non-TcI parasite strains in triatomines from different regions in Mexico and Central America at high frequencies (Ibanez-Cervantes et al., 2013; Pennington, Paiz, Grajeda, & Cordon-Rosales, 2009; Torres-Montero, López-Monteón, Dumonteil, & Ramos-Ligonio, 2012), and a high proportion of patients appear to be infected with non-TcI parasite strains (Risso et al., 2011). Similarly in the southern United States, initial work reported only TcI and TcIV DTUs (Roelling et al., 2008), but recent studies also indicate the presence of TcII DTUs in rodents (Herrera, Licon, Nation, Jameson, & Wesson, 2015), as well as the predominant presence of TcII-TcV-TcVI in autochthonous human cases (García et al., 2017). Together, these observations indicate clearly that *T. cruzi* genotype distribution in Central and North America is still poorly understood (Brenière, Waleckx, & Barnabe, 2016).

Other studies have suggested an association between *T. cruzi* DTUs and their biological properties and the pathogenesis of *T. cruzi* infection (Andrade & Magalhães, 1997; Carneiro, Romanha, & Chiari, 1991; Cencig, Coltel, Truyens, & Carlier, 2013; Lewis, Francisco, Taylor, Jayawardhana, & Kelly, 2016), raising hopes that infection outcome in humans may be predicted by the infecting DTU. However, these studies all suffer from the examination of a very limited number of strains, making such generalization poorly supported. Genotyping studies in large cohorts of patients with different clinical profiles may provide stronger evidence of such an association, but so far have been unable to provide evidence of associations between clinical outcomes and parasite DTUs (Martinez-Perez et al., 2016; Perez-Molina et al., 2014; Zafra, Mantilla, Jacome, Macedo, & Gonzalez, 2011), and contrasting results associating hosts and parasite DTUs have been described (Cura et al., 2010; Llewellyn et al., 2009; Monje-Rumi et al., 2015). A major limitation is that current PCR genotyping methods are poorly sensitive for the successful genotyping of parasites in chronically infected patients because of the very low amounts of parasite DNA present, so that genotypes can only be identified in about 50% of the patients (Cura et al., 2012, 2015; García et al., 2017). The use of multiple consecutive blood samples from patients may increase the success rate of the genotyping to up to 70% of the patients (Martinez-Perez et al., 2016). Importantly, DTU classification is mostly based on the analysis housekeeping gene sequences such as ribosomal RNA genes and metabolic enzymes, that are unlikely to have a strong relevance for the virulence of the parasite, and alternative genetic markers derived from proteins playing a key role in the biological events of *T. cruzi* infection may be more likely to reveal potential associations between genotypes and the biological characteristics of parasite strains (De Pablos & Osuna, 2012).

Recent studies are also focusing on the genetic diversity within DTUs (Brenière et al., 2016). Within hosts of the order Didelphimorpha, haplotype and nucleotide diversity of TcI are of the same magnitude as within all other wild mammals combined, strongly suggesting a longer and closer association between *T. cruzi* and Didelphimorpha (Brenière et al., 2016). These observations suggest a genetic structuration of *T. cruzi* influenced by the coevolution and adaptation of the parasite to specific hosts and transmission cycles, which should be examined further to establish the epidemiologic relevance of specific *T. cruzi* genotypes in human Chagas disease. Nonetheless, ecological host fitting may also represent an important mechanism allowing the parasite to

maintaining its genetic diversity and ample range of vertebrate hosts (Agosta, Janz, & Brooks, 2010). Indeed, under this scenario, the phenotypic plasticity of parasites allows them to be pre-adapted to new resources/hosts. A detailed genetic study revealed a limited gene flow between *T. cruzi* from different transmission cycles and a low level of genetic structure among strains from similar ecotopes in Bolivia, taken as evidence of ecological host fitting underlying the diversification of the parasite (Messenger et al., 2015). It is in fact likely that the complex interactions between *T. cruzi* and its vertebrate hosts are shaped by a combination of multiple nonexclusive evolutionary and ecological mechanisms (Agosta et al., 2010), and untangling their relative contributions remains challenging. Further studies are thus needed to clearly understand the different evolutionary forces underlying *T. cruzi* parasite diversity and the epidemiology of Chagas disease.

Finally, current approaches focus almost exclusively on detecting the dominant parasite genotype in biological samples (triatomine vectors and vertebrate hosts), so that the multiclonality of infections is overlooked. One of the rare studies analysing the multiclonality of *T. cruzi* infection in mammalian hosts revealed concurrent infections with up to 10 parasite genotypes in the same host and suggested the occurrence of diversifying selection on the parasite (Llewellyn et al., 2011). The analysis of sequence variation in GP63, a major surface glycoprotein involved in parasite infectivity to mammalian cells, revealed a large number of gene variants present in Chagasic patients, also suggesting a large parasite genetic diversity within hosts (Llewellyn et al., 2015). However, because this gene is present in multiple copy number in the parasite genome, the clonal structure of the infecting parasite population could not be established in that study. Also, no significant associations could be made between GP63 antigenic diversity and epidemiological and clinical parameters. However, strong selection could be evidenced, with a significant excess of nonsynonymous substitutions, suggesting that this may be a key factor contributing to parasite genetic diversity (Llewellyn et al., 2015). The multiclonality of infection in humans is also evidenced in longitudinal studies of patients follow-up, a large proportion of which present changes in the dominant DTU identified before and after drug treatment, suggesting that cryptic mixed infections and heterogeneous drug response may be occurring (Martinez-Perez et al., 2016). Multiclonal infections may thus be the norm rather than the exception, and the interactions among parasite genotypes within hosts are still mostly unknown, although they may lead to different infection profiles (Ragone et al., 2015) and have important evolutionary implications. Overall, a better understanding of the multiclonality of infection is clearly needed for a detailed understanding of parasite infection dynamics and of the evolutionary forces that modulate parasite genetic diversity (Lewis & Kelly, 2016).

## 3.2 | The evolution of *T. cruzi* virulence

### 3.2.1 | The secret and lazy life-history of *T. cruzi*; silent, dormant and persistent

The transmission and the epidemiology of *T. cruzi* are influenced by the long-term dynamics of host infection that is associated with the

very peculiar life history of this protozoan parasite. Although oral transmission has been reported in humans and nonhuman hosts (Henriques, Henriques-Pons, Meuser-Batista, Ribeiro, & de Souza, 2014; de Noya & González, 2015; Sánchez & Ramírez, 2013; Silvas-dos-Santos et al., 2017), typical infection starts with an acute phase where the parasite enters the host through microlesions of the skin before multiplying in the bloodstream and spreading to other tissues. In humans, this infective stage lasts for 4–8 weeks and it is usually asymptomatic, although it might present as a febrile illness with local reaction at the site of infection (Rassi et al., 2010). Most individuals survive this acute stage and enter a chronic asymptomatic stage. The blood parasitemia then falls, and *T. cruzi* parasitizes myocytes located within cardiac, skeletal or smooth muscle tissues. Parasite persistence may then involve different mechanisms that potentially include continuous intracellular replication, dormant forms of *T. cruzi* and intermittent reactivation (Lewis & Kelly, 2016). Over the course of infection, those combine to induce local and global inflammatory responses that, together with the parasite-mediated autoimmune response (Teixeira, Nascimento, & Sturm, 2006), determine the timing and intensity of Chagas disease pathology. Most patients actually never develop any clinical symptoms, and only 30%–40% of infected humans show cardiac (20%–30%), digestive (10%–15%) or cardiogastrointestinal pathological manifestations that typically emerge 10–30 years after initial infection (Rassi et al., 2010). Overall, *T. cruzi* shall thus be considered of low virulence as in most infections, it persists inside its host over its lifespan causing little harm. Although our knowledge on the pathogenesis of *T. cruzi* in nonhuman hosts is limited, the dynamics of experimental infections in mouse (Henriques et al., 2014; Vorraro et al., 2014) and the high prevalence of infection in various reservoirs (Cortez et al., 2006; Herrera et al., 2005; Orozco et al., 2013) suggest that *T. cruzi* infection may there rely on the same pillars: silence, dormancy and persistence. In an evolutionary context, one spontaneously wonders why no strain of *T. cruzi* was able to evolve a higher level of virulence? Basic ingredients of existing theories suggest that it should indeed have done so. Vectorborne pathogens are expected to exhibit stronger virulence than directly transmitted diseases as their impact on host mobility is not associated with a reduction in transmission that remained possible through the vectors (Boots & Sasaki, 1999; Ewald, 1993, 2004; Gandon, 2004). Although very high levels of vector domiciliation can be associated with severe restriction of gene flow and dispersal (even at the scale of individual households, Noireau, Zegarra, Ordonez, Gutierrez, & Dujardin, 1999; Brenière, Lopez, Vargas, & Barnabé, 1997; Brenière et al., 1998), in most places triatomines disperse between human dwellings and surrounding habitats so that the parasite is likely to be spread out of infected hosts to reach various other host individuals and/or species, which should have provided many opportunities for virulence to evolve to a higher level. In addition, *T. cruzi* shows a high level of genetic diversity with several well-identified phylogenetic lineages and an important heterogeneity inside of each lineage (see above), which has been shown to favour the evolution of virulent strains because of within-host competition (see Alizon, Hurford, Mideo, and Van Baalen (2009) for a review). The restrained life history of *T. cruzi* is puzzling, and one can only hope

to resolve this apparent paradox with a better understanding of the evolutionary pressures that shape its evolution.

### 3.2.2 | Evolutionary paradox or evolutionary adaptation?

There is virtually no effort specifically devoted at identifying the key factors driving the evolution of *T. cruzi* virulence through classical theoretical approaches. The only contribution sets under the light of life-history evolution is by Pelosse et al. (2013), and it shows that vector's risk spreading strategies can speed up the invasion of virulent strains in a stochastically variable environment. Although truly inspiring, this paper relies on numerical analyses that do not seek to provide the simple (analytical) foundations for a broad theory of *T. cruzi* virulence evolution. We thus focus here on exploiting theoretical results that were obtained in the context of *T. cruzi* eco-epidemiology with the aim of illustrating that they can readily be used to provide general predictions on *T. cruzi* adaptive evolution, which will fit into the overall theory of virulence evolution. Expressions of the basic reproductive number ( $R_0$ ) have been developed to look at *T. cruzi* population dynamics and can indeed be used as fitness measures in a simple "optimality" approach (Bull & Lauring, 2014; Parker & Smith, 1990). From the expressions of  $R_0$  found in the literature (see Appendix C in Supporting Information), we established a "core"  $R_0$ :

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta_h \cdot c_h(N_h, N_v)}{(\mu_h + \alpha_h)} \cdot \frac{\beta_v \cdot c_v(N_h, N_v)}{(\mu_v + \alpha_v)}}$$

that gives the rate of emergence of a *T. cruzi* strain according to the (i) per contact probabilities of transmission from vector/host to host/vector ( $\beta_h, \beta_v$ ), (ii) contact rates between susceptible host/vector and infected vector/host ( $c_h(N_h, N_v), c_v(N_h, N_v)$ ), death rates of host and vector ( $\mu_h, \mu_v$ ), and (iii) virulence, that is, additional mortality to host and vector ( $\alpha_h, \alpha_v$ ). Assuming a typical transmission–virulence trade-off, it comes  $\beta_h = \epsilon \cdot \alpha_h / (1 + \alpha_h)$ ,  $\epsilon$  stands for the maximal probability of stercorarian transmission, and a linear relationship between virulences, that is,  $\alpha_v = \nu \cdot \alpha_h$ . An analytical expression of the optimal level of virulence to host ( $\alpha_h^*$ ) can then be derived searching for the maximal value of  $R_0$ :

$$\alpha_h^* = \sqrt{\frac{\mu_h \mu_v}{\mu_v + \nu(1 + \mu_h)}}$$

that allows establishing the first basic predictions about the effects of key features of *T. cruzi* transmission on the evolution of its virulence.

A first specificity of *T. cruzi* life history comes from its stercorarian mode of transmission. The pathogen multiplies within the gut of triatomines, but it is not able to reach their salivary glands so that transmission occurs through the vector faeces. The per bite probability of transmission from infected vector to susceptible host is thus unusually low, with estimates of the orders of  $10^{-4}$  to  $10^{-3}$  on humans (Nouvellet, Dumonteil, & Gourbière, 2013; Rabinovich, Wisnivesky-Colli, Solarz, & Gürtler, 1990) and  $10^{-4}$  to  $10^{-2}$  on

reservoirs (Basombrío et al., 1996; Rabinovich, Schweigmann, Yohai, & Wisnivesky-Colli, 2001). According to the expression of  $\alpha_h^*$ , this low probability of transmission is expected not to have any impact on the evolution of *T. cruzi*, basically because the (in)efficacy of the transmission processes ( $\epsilon$ ) is similar for all strains. Such (in)efficacy has been related with the time elapsing between feeding and defecation, and a "defecation index" allows comparing the transmission potential of different triatomine species (Loza-Murguía & Noireau, 2010; Reisenman, Gregory, Guerenstein, & Hildebrand, 2011). Hypothetically, different strains could thus be transmitted with different efficacies if they had different capacities in manipulating (or at least affecting) their vector's behaviour. In the last few years, *T. cruzi* has indeed been shown to affect the dispersal of *T. dimidiata* (Nouvellet, Ramirez-Sierra, Dumonteil, & Gourbière, 2011; Ramirez-Sierra, Herrera-Aguilar, Gourbière, & Dumonteil, 2010) and *R. prolixus* (Marlière et al., 2015). Even more intriguingly, infected bugs have been shown to bite 45% more often than uninfected individuals, and the time before defecation to be reduced by 30% by infection (Botto-Mahan, Cattan, & Medel, 2006). While this neat paper did not provide any information on the infecting strain of *T. cruzi*, experiments could presumably be repeated to quantify heterogeneities in the impact of various strains of parasites. The above theory could then be adapted in a data-driven manner to gain further insights into the contribution of the stercorarian mode of transmission to the low level of virulence of *T. cruzi*.

A second specificity of *T. cruzi* is its ability to infect a broad range of vertebrate species. Both the expression of  $\alpha_h^*$  and the general theory of virulence (Dieckmann, 2002; Otto & Day, 2007) predict shorter lived hosts to lead to greater virulence. As *T. cruzi* is able to infect a vast diversity of vertebrate hosts, its "average host" is likely to be of relatively short life expectancy, so that more virulent strains should outcompete less virulent ones in exploiting such hosts before they die. Noteworthy, these conclusions are based on single host modelling that does not account for a reduction in between strains competition that could be associated with a broad range of host species. Still, the above theory suggests that a larger number of host individuals ( $N_h$ ) would increase  $R_0$ , but will not affect the optimal level of virulence, which, again, is mostly because the fitness of all strains is uniformly affected. Hypothetically, a larger number of host species may lead to evolutionary branching and host specialization, or it may yield the evolution of more generalist strategies (Brown, Cornforth, & Mideo, 2012; Gandon, 2004; Leggett, Buckling, Long, & Boots, 2013). However, the analyses of triatomines' bloodmeal sources have demonstrated that they are generalist haematophagous species feeding on an even broader range of vertebrates than *T. cruzi* is able to infect. Accordingly, the most likely evolutionary scenario is that between-host species transmission is frequent and, in such conditions, virulence is expected to evolve almost independently of the abundance of the host species, and to be primarily determined by within- and between-hosts constraints on parasite life-history (Gandon, 2004). To genuinely understand such constraints and ultimately the effects of host biodiversity on the virulence of *T. cruzi* now requires a specific modelling of the pathogen rooted in empirically informed descriptions of its ecological networks.

A third specificity of *T. cruzi* transmission is the longevity and nymphal haematophagy of its triatomine vectors, so that infection rates increase gradually during the entire triatomine lifespan (Buitrago et al., 2010) that typically is one order of magnitude longer than other mosquito or fly vectors (Rascalou et al., 2012). A common wisdom in modelling vectorborne infection is to consider that pathogens have no effect on their vectors (Elliot, Adler, & Sabelis, 2003). Under such assumption ( $\nu = 0$ ), the expected level of *T. cruzi* virulence  $\alpha_h^*$  would not depend on triatomine lifespan. However, significant effects of *T. cruzi* infection have been reported on the behaviour and/or life-history of various triatomine species, which include *T. infestans* (Schaub, 1988, 1989), *R. prolixus* (Elliot, Rodrigues, Lorenzo, Martins-Filho, & Guarneri, 2015; Peterson, Bartsch, Lee, & Dobson, 2015), *T. dimidiata* (Ramirez-Sierra et al., 2010), *P. megistus* (Lima et al., 1992) and *Mepraia spinolai* (Botto-Mahan, 2009; Botto-Mahan et al., 2006). This suggests that vectors could be considered as alternative hosts rather than a merely neutral compartment. According to the expression of  $\alpha_h^*$  (with  $\nu \neq 0$ ), virulence is then expected to decrease with vector life expectancy, so that the unusual lifespan of triatomine may actually be a good candidate hypothesis to explain *T. cruzi* low virulence.

The above predictions are first steps into the development of a theory of *T. cruzi* evolution, and they illustrate how standing eco-epidemiological models can be informative. Although such optimization of  $R_0$  accounting for potential trade-off between pathogen's life-history traits is a natural approach to lay the foundation of the desired theory, it sensu stricto compares the ability of different strains to invade a naive host-vector population (Bull & Ebert, 2008). The outcomes of optimality study often provide satisfactory predictions on longer term evolution were various virulent strains can invade each other in more typical mutation-substitution dynamics (Cressler, McLeod, Rozins, Van Den Hoogen, & Day, 2015). However, complex dynamical feedbacks can also emerge when virulent strains are confronted one with another (Dieckmann, 2002) and when host populations experiment recurrent invasions of new parasite variants before equilibrium has been reached (Bull & Ebert, 2008). Understanding the determinants of *T. cruzi* virulence will undoubtedly require combining such approaches, with the ultimate challenges of designing evolution-proof control strategies to avoid that this ubiquitous pathogen widely spreads across the Americas becomes an even more substantial public health concern.

#### 4 | CONCLUSION

After the success of international initiatives in reducing the abundance of key domestic vector species in highly endemic areas, new challenges are emerging for the future of Chagas disease control. These new challenges will require a microevolutionary thinking that is slowly growing to assess the evolutionary potential of *T. cruzi* and its triatomine vectors and their adaptive response to control interventions. The eco-epidemiological relationships that build-up the selective pressures at work have been assiduously studied over the last century, so that, combined with concepts and modelling inspired

from life-history evolution, a good evolutionary understanding could be rapidly gained. Such basic knowledge will naturally find itself at the heart of future strategies that will undoubtedly target the long-term sustainability of today's achievements in highly endemic areas and the further reduction in disease incidence in other areas where secondary vectors may be adapting to the human habitat. In such a context, the development of solid eco-epidemiological studies on a large diversity of triatomine vector species should be encouraged to provide opportunities for comparative analyses that will undoubtedly improve our evolutionary understanding of *T. cruzi* and Chagas disease transmission.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

This work has benefited from a PhD fellowship to AFF (CONACYT, Person Number 239540). Part of this work was funded by CONACYT Basic Science (ID CB2015-258752) and National Problems (PN2015-893) Programmes to EW. We thank Audrey Arnal for helpful comments and enriching discussions.

#### DATA ARCHIVING STATEMENT

We will not be archiving data because this manuscript does not have associated data.

#### ORCID

Sébastien Gourbière  <http://orcid.org/0000-0002-6701-4795>

#### REFERENCES

- Abad-Franch, F. (2016). A simple, biologically sound, and potentially useful working classification of Chagas disease vectors. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 111(10), 649–651. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160203>
- Abad-Franch, F., & Monteiro, F. A. (2007). Biogeography and evolution of Amazonian triatomines (Heteroptera: Reduviidae): Implications for Chagas disease surveillance in humid forest ecoregions. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 102(Suppl 1), 57–70. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762007005000108>
- Agosta, S. J., Janz, N., & Brooks, D. R. (2010). How specialists can be generalists: Resolving the “parasite paradox” and implications for emerging infectious disease. *Zoologia*, 27(2), 151–162. <https://doi.org/10.1590/S1984-46702010000200001>
- Alizon, S., Hurford, A., Mideo, N., & Van Baalen, M. (2009). Virulence evolution and the trade-off hypothesis: History, current state of affairs and the future. *Journal of Evolutionary Biology*, 22(2), 245–259. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2008.01658.x>
- Almeida, C. E., Folly-Ramos, E., Peterson, A. T., Lima-Neiva, V., Gumiel, M., Duarte, R., ... Costa, J. (2009). Could the bug *Triatoma sherlocki* be vectoring Chagas disease in small mining communities in Bahia, Brazil? *Medical and Veterinary Entomology*, 23(4), 410–417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2915.2009.00822.x>
- Andrade, S. G., & Magalhães, J. B. (1997). Biodemes and zymodemes of *Trypanosoma cruzi* strains: Correlations with clinical data and experimental pathology. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 30, 27–35. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821997000100006>
- Arroyo, C. M., Esteban, L., Catala, S., & Angulo, V. M. (2007). Antennal phenotype variation in sylvatic, peridomestic and domestic populations of *Triatoma dimidiata* (Hemiptera: Reduviidae) from Santander, Colombia. *Biomedica*, 27(1), 92–100. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v27i1.252>
- Barbu, C., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2009). Optimization of control strategies for non-domiciliated *Triatoma dimidiata*, Chagas disease vector in the Yucatan Peninsula, Mexico. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 3(4), e416. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000416>
- Barbu, C., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2011). Evaluation of spatially targeted strategies to control non-domiciliated *Triatoma dimidiata* vector of Chagas disease. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 5(5), e1045. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001045>
- Basile, L., Jansa, J. M., Carlier, Y., Salamanca, D. D., Angheben, A., Bartoloni, A., ... Working Group on Chagas Disease (2011). Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Chagas Disease in Europe*, 18.
- Basombrio, M. A., Gorla, D., Catalá, S., Segura, M. A., Mora, M. C., Gómez, L., & Nasser, J. (1996). Number of vector bites determining the infection of guinea pigs with *Trypanosoma cruzi*. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 91(4), 421–424. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761996000400006>
- Bermudez, H., Balderrama, F., & Torrico, F. (1993). Identification and characterization of sylvatic foci of *Triatoma infestans* in Central Bolivia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 49(Suppl), 371.
- Bern, C., Kjos, S., Yabsley, M. J., & Montgomery, S. P. (2011). *Trypanosoma cruzi* and Chagas' Disease in the United States. *Clinical Microbiology Reviews*, 24(4), 655–681. <https://doi.org/10.1128/CMR.00005-11>
- Boots, M., & Sasaki, A. (1999). “Small worlds” and the evolution of virulence: Infection occurs locally and at a distance. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 266(1432), 1933–1938. <https://doi.org/10.1098/rspb.1999.0869>
- Botto-Mahan, C. (2009). *Trypanosoma cruzi* induces life-history trait changes in the wild kissing bug *Mepraia spinolai*: Implications for parasite transmission. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 9, 505–510. <https://doi.org/10.1089/vbz.2008.0003>
- Botto-Mahan, C., Cattán, P. E., & Medel, R. (2006). Chagas disease parasite induces behavioural changes in the kissing bug *Mepraia spinolai*. *Acta Tropica*, 98(3), 219–223. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2006.05.005>
- Brenière, S. F., Bosseno, M. F., Vargas, F., Yaksic, N., Noireau, F., Noel, S., ... Tibayrenc, M. (1998). Smallness of the panmictic unit of *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae). *Journal of Medical Entomology*, 35, 911–917. <https://doi.org/10.1093/jmedent/35.6.911>
- Brenière, S. F., Lopez, J., Vargas, F., & Barnabé, C. (1997). Genetic variability and microdistribution of *Triatoma infestans* genotypes and *Trypanosoma cruzi* clones in Arequipa region (Peru). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 92, 401–408. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761997000300018>
- Brenière, S. F., Salas, R., Buitrago, R., Bremond, P., Sosa, V., Bosseno, M.-F., ... Barnabé, C. (2013). Wild populations of *Triatoma infestans* are highly connected to intra-peridomestic conspecific populations in the Bolivian Andes. *PLoS ONE*, 8(11), e80786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080786>
- Brenière, S. F., Waleckx, E., & Barnabé, C. (2016). Over six thousand *Trypanosoma cruzi* strains classified into discrete typing units (DTUs): Attempt at an inventory. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(8), e0004792. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004792>
- Briceño-León, R. (2007). Chagas disease and globalization of the Amazon. *Cadernos De Saude Publica*, 23(Suppl 1), S33–S40. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007001300005>
- Briceño-León, R., & Méndez Galván, J. (2007). The social determinants of Chagas disease and the transformations of Latin America. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 102(Suppl 1), 109–112. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762007005000095>

- Brown, A. W. A. (1986). Insecticide resistance in mosquitoes: A pragmatic review. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 2, 123–140.
- Brown, S. P., Cornforth, D. M., & Mideo, N. (2012). Evolution of virulence in opportunistic pathogens: Generalism, plasticity, and control. *Trends in Microbiology*, 20(7), 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2012.04.005>
- Buitrago, R., Waleckx, E., Bosseno, M. F., Zoveda, F., Vidaurre, P., Salas, R., ... Brenière, S. F. (2010). First report of widespread wild populations of *Triatoma infestans* (Reduviidae, Triatominae) in the valleys of La Paz, Bolivia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(4), 574–579. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0325>
- Bull, J. J., & Ebert, D. (2008). Invasion thresholds and the evolution of non-equilibrium virulence: Nonoptimal virulence. *Evolutionary Applications*, 1(1), 172–182. <https://doi.org/10.1111/j.1752-4571.2007.00003.x>
- Bull, J. J., & Luring, A. S. (2014). Theory and empiricism in virulence evolution. *PLoS Pathogens*, 10(10), e1004387. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004387>
- Bustamante Gomez, M., Caldas Pessoa, G. D., Luiz Rosa, A. C., Espinoza Echeverria, J., & Gonçalves Diotaiuti, L. (2015). Inheritance and heritability of deltamethrin resistance under laboratory conditions of *Triatoma infestans* from Bolivia. *Parasites & Vectors*, 8(1), 595. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1211-9>
- Bustamante Gomez, M., Diotaiuti, L. G., & Gorla, D. E. (2016). Distribution of pyrethroid resistant populations of *Triatoma infestans* in the Southern Cone of South America. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10(3), e0004561.
- Carneiro, M., Romanha, A. J., & Chiari, E. (1991). Biological characterization of *Trypanosoma cruzi* strains from different zymodemes and schizodemes. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 86, 387–393. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761991000400002>
- Caswell, H. (2001). *Matrix population models: Construction, analysis, and interpretation* (2nd ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Catala, S. S., Maida, D. M., Caro-Riano, H., Jaramillo, N., & Moreno, J. (2004). Changes associated with laboratory rearing in antennal sensilla patterns of *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus*, and *Rhodnius pallescens* (Hemiptera, Reduviidae, Triatominae). *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 99(1), 25–30. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762004000100005>
- CDC (2013, September). Chagas disease in the Americas 2013. CS242221-A. Center for Global Health, Department of health and human services USA. Retrieved from <https://www.cdc.gov/parasites/chagas/resources/chagasdiseaseintheamericas.pdf>
- Cecere, M. C., Vazquez-Prokopec, G. M., Ceballos, L. A., Boragno, S., Zárate, J. E., Kitron, U., & Gürtler, R. E. (2013). Improved chemical control of Chagas disease vectors in the dry Chaco region. *Journal of Medical Entomology*, 50(2), 394–403. <https://doi.org/10.1603/ME12109>
- Cencig, S., Coltel, N., Truyens, C., & Carlier, Y. (2013). Fertility, gestation outcome and parasite congenital transmissibility in mice infected with TcI, TcII and TcVI genotypes of *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7(6), e2271. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002271>
- Chagas, C. (1909). Nova tripanozomíaze humana: Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1(2), 159–218. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761909000200008>
- Chatelain, E. (2017). Chagas disease research and development: Is there light at the end of the tunnel? *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 15, 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.12.002>
- Cortez, M. R., Pinho, A. P., Cuervo, P., Alfaro, F., Solano, M., Xavier, S. C. C., ... Jansen, A. M. (2006). *Trypanosoma cruzi* (Kinetoplastida Trypanosomatidae): Ecology of the transmission cycle in the wild environment of the Andean valley of Cochabamba, Bolivia. *Experimental Parasitology*, 114(4), 305–313. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2006.04.010>
- Costa, J., Bargues, M. D., Neiva, V. L., Lawrence, G. G., Gumiel, M., Oliveira, G., ... Dujardin, J. P. (2016). Phenotypic variability confirmed by nuclear ribosomal DNA suggests a possible natural hybrid zone of *Triatoma brasiliensis* species complex. *Infection, Genetics and Evolution*, 37, 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.10.025>
- Cressler, C. E., McLeod, D. V., Rozins, C., Van Den Hoogen, J., & Day, T. (2015). The adaptive evolution of virulence: A review of theoretical predictions and empirical tests. *Parasitology*, 143(07), 915–930. <https://doi.org/10.1017/S003118201500092X>
- Crocco, L., & Catala, S. (1997). Host preferences of *Triatoma sordida*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 91(8), 927–930. <https://doi.org/10.1080/00034983.1997.11813220>
- Cura, C. I., Duffy, T., Lucero, R. H., Bisio, M., Peneau, J., Jimenez-Coello, M., ... Schijman, A. G. (2015). Multiplex real-time PCR assay using TaqMan probes for the identification of *Trypanosoma cruzi* DTUs in biological and clinical samples. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(5), e0003765. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003765>
- Cura, C. I., Lucero, R. H., Bisio, M., Oshiro, E., Formichelli, L. B., Burgos, J. M., ... Schijman, A. G. (2012). *Trypanosoma cruzi* discrete typing units in Chagas disease patients from endemic and non-endemic regions of Argentina. *Parasitology*, 139(4), 516–521. <https://doi.org/10.1017/S0031182011002186>
- Cura, C. I., Mejia-Jaramillo, A. M., Duffy, T., Burgos, J. M., Rodríguez, M., Cardinal, M. V., ... Schijman, A. G. (2010). *Trypanosoma cruzi* l genotypes in different geographical regions and transmission cycles based on a microsatellite motif of the intergenic spacer of spliced-leader genes. *International Journal for Parasitology*, 40(14), 1599–1607. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2010.06.006>
- De Pablos, L. M., & Osuna, A. (2012). Multigene families in *Trypanosoma cruzi* and their role in infectivity. *Infection and Immunity*, 80, 2258–2264. <https://doi.org/10.1128/IAI.06225-11>
- Depickère, S., Buitrago, R., Siñani, E., Baune, M., Monje, M., Lopez, R., ... Brenière, S. F. (2012). Susceptibility and resistance to deltamethrin of wild and domestic populations of *Triatoma infestans* (Reduviidae: Triatominae) in Bolivia: New discoveries. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 107(8), 1042–1047. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000800013>
- Dieckmann, U. (2002). *Adaptive dynamics of infectious diseases: In pursuit of virulence management*. (International Institute for Applied Systems Analysis, Ed.). Cambridge; New York: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511525728>
- Dujardin, J. P., Costa, J., Bustamante, D., Jaramillo, N., & Catala, S. (2009). Deciphering morphology in Triatominae: The evolutionary signals. *Acta Tropica*, 110(2–3), 101–111. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2008.09.026>
- Dujardin, J. P., Schofield, C. J., & Panzera, F. (2002). *Los vectores de la enfermedad de Chagas*. Brussels, Belgium: Académie Royale des Sciences d'Outre-Mer.
- Dujardin, J. P., Steinden, M., Chavez, T., Machane, M., & Schofield, C. (1999). Changes in the sexual dimorphism of triatominae in the transition from natural to artificial habitats. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94(4), 565–569. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761999000400024>
- Dumontel, E., Gourbière, S., Barrera-Perez, M., Rodriguez-Felix, E., Ruiz-Pina, H., Banos-Lopez, O., ... Rabinovich, J. E. (2002). Geographic distribution of *Triatoma dimidiata* and transmission dynamics of *Trypanosoma cruzi* in the Yucatan Peninsula of Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 67(2), 176–183. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2002.67.176>
- Dumontel, E., Ramirez-Sierra, M. J., Ferral, J., Euan-García, M., & Chavez-Nunez, L. (2009). Usefulness of community participation for the fine temporal monitoring of house infestation by non-domiciliated triatomines. *Journal of Parasitology*, 95(2), 469–471. <https://doi.org/10.1645/ge-1712.1>
- Elliott, S. L., Adler, F. R., & Sabelis, M. W. (2003). How virulent should a parasite be to its vector? *Ecology*, 84(10), 2568–2574. <https://doi.org/10.1890/02-8013>

- Elliot, S. L., Rodrigues, J. O., Lorenzo, M. G., Martins-Filho, O. A., & Guarneri, A. A. (2015). *Trypanosoma cruzi*, etiological agent of Chagas disease, is virulent to its triatomine vector *Rhodnius prolixus* in a temperature-dependent manner. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(3), e0003646. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003646>
- Emmanuelle-Machado, P., Koerich, L. B., Joukoski Dde, B., Carvalho-Pinto, C. J., Grisard, E. C., & Steindel, M. (2002). Biology of *Triatoma klugi* Carcavallo, Jurberg, Lent & Galvao 2001 (Heteroptera: Reduviidae) under laboratory conditions: Effects of distinct blood sources and susceptibility to *Trypanosoma cruzi* and *Trypanosoma rangeli*. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97(4), 583–587. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762002000400025>
- Ewald, P. W. (1993). The evolution of virulence. *Scientific American*, 268(4), 86–93. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0493-86>
- Ewald, P. W. (2004). Evolution of virulence. *Infectious Disease Clinics of North America*, 18(1), 115. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(03\)00099-0](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(03)00099-0)
- Fabro, J., Sterkel, M., Capriotti, N., Mougabure-Cueto, G., Germano, M., Rivera-Pomar, R., & Ons, S. (2012). Identification of a point mutation associated with pyrethroid resistance in the para-type sodium channel of *Triatoma infestans*, a vector of Chagas' disease. *Infection, Genetics and Evolution*, 12(2), 487–491. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.12.006>
- Fernández, A. F., Toraño, E. G., Urduínguio, R. G., Lana, A. G., Fernández, I. A., & Fraga, M. F. (2014). The epigenetic basis of adaptation and responses to environmental change: Perspective on human reproduction. In W. V. Holt, J. L. Brown, & P. Comizzoli (Eds.), *Reproductive sciences in animal conservation* (Vol. 753, pp. 97–117). New York, NY: Springer New York.
- Fronza, G., Toloza, A. C., Picollo, M. I., Spillmann, C., & Mougabure-Cueto, G. A. (2016). Geographical variation of deltamethrin susceptibility of *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in Argentina with emphasis on a resistant focus in the Gran Chaco. *Journal of Medical Entomology*, 53(4), 880–887. <https://doi.org/10.1093/jme/tjw056>
- Gandon, S. (2004). Evolution of multihost parasites. *Evolution*, 58(3), 455–469. <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2004.tb01669.x>
- García, M. N., Burroughs, H., Gorchakov, R., Gunter, S. M., Dumonteil, E., Murray, K. O., & Herrera, C. P. (2017). Molecular identification and genotyping of *Trypanosoma cruzi* DNA in autochthonous Chagas disease patients from Texas, USA. *Infection, Genetics and Evolution*, 49, 151–156. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.01.016>
- Georghiou, G. P. (1986). The magnitude of the resistance problem. In Committee on Strategies for the Management of Pesticide Resistant Pest Populations & National Research Council (Ed.), *Pesticide resistance: Strategies and tactics for management* (pp. 11–44). Washington, DC: National Academies Press. Retrieved from <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3377048>
- Germano, M. D., & Picollo, M. I. (2014). Reproductive and developmental costs of deltamethrin resistance in the Chagas disease vector *Triatoma infestans*. *Journal of Vector Ecology*, 40(1), 59–65.
- Germano, M. D., Picollo, M. I., & Mougabure-Cueto, G. A. (2013). Microgeographical study of insecticide resistance in *Triatoma infestans* from Argentina. *Acta Tropica*, 128(3), 561–565. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.08.007>
- Gjullin, C. M., & Peters, R. (1952). Recent studies of mosquito resistance to insecticides in California. *Mosquito News. American Mosquito Control Association*, 12, 001–007.
- Gomes, J. E., Azambuja, P., & Garcia, E. S. (1990). Comparative studies on the growth and reproductive performances of *Rhodnius prolixus* reared on different blood sources. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 85(3), 299–304. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761990000300006>
- González Audino, P., Vassena, C., Barrios, S., Zerba, E., & Picollo, M. I. (2004). Role of enhanced detoxication in a deltamethrin-resistant population of *Triatoma infestans* (Hemiptera, Reduviidae) from Argentina. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 99(3), 335–339. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762004000300018>
- GonzálezValdivieso, P., Sanchez Diaz, B., & Nocerino, F. (1971). Susceptibility of *R. prolixus* to chlorinated hydrocarbon insecticides in Venezuela. Retrieved from <http://apps.who.int/iris/handle/10665/188269>
- Gorla, D. (1994). Perspectivas biológicas y ecológicas para el desarrollo de resistencia en Triatomíneos. *Acta Toxicol Argent*, 2(1), 48–51.
- Gourbière, S., Dorn, P., Tripet, F., & Dumonteil, E. (2012). Genetics and evolution of triatomines: From phylogeny to vector control. *Heredity*, 108(3), 190–202. <https://doi.org/10.1038/hdy.2011.71>
- Gourbière, S., Dumonteil, E., Rabinovich, J. E., Minkoue, R., & Menu, F. (2008). Demographic and dispersal constraints for domestic infestation by non-domiciled Chagas disease vectors in the Yucatan peninsula, Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(1), 133–139.
- Gourbière, S., & Gourbière, F. (2002). Competition between unit-restricted fungi: A metapopulation model. *Journal of Theoretical Biology*, 217(3), 351–368. <https://doi.org/10.1006/jtbi.2002.3033>
- Gourbière, S., & Menu, F. (2009). Adaptive dynamics of dormancy duration variability: Evolutionary trade-off and priority effect lead to suboptimal adaptation. *Evolution*, 63(7), 1879–1892. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2009.00731.x>
- Guarneri, A. A., Araujo, R. N., Diotaiuti, L., Gontijo, N. F., & Pereira, M. H. (2011). Feeding performance of *Triatoma brasiliensis* (Hemiptera: Reduviidae) on habitual hosts: *Thrichomys laurentius* (Rodentia: Echimyidae) and humans. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 11(4), 443–445. <https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0086>
- Guarneri, A. A., Pereira, M. H., & Diotaiuti, L. (2000). Influence of the blood meal source on the development of *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma sordida*, and *Triatoma pseudomaculata* (Heteroptera, Reduviidae). *Journal of Medical Entomology*, 37(3), 373–379. <https://doi.org/10.1093/jmedent/37.3.373>
- Guhl, F., & Schofield, C. J. (1996). Population genetics and control of Triatominae. *Parasitology Today*, 12(5), 1996.
- Gürtler, R. E. (2009). Sustainability of vector control strategies in the Gran Chaco Region: Current challenges and possible approaches. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104, 52–59. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000900009>
- Gürtler, R. E., Ceballos, L. A., Ordonez-Krasnowski, P., Lanati, L. A., Stariolo, R., & Kitron, U. (2009). Strong host-feeding preferences of the vector *Triatoma infestans* modified by vector density: Implications for the epidemiology of Chagas disease. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 3(5), e447. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000447>
- Hashimoto, K., & Schofield, C. J. (2012). Elimination of *Rhodnius prolixus* in Central America. *Parasites & Vectors*, 5, 45. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-45>
- Henriques, C., Henriques-Pons, A., Meuser-Batista, M., Ribeiro, A. S., & de Souza, W. (2014). In vivo imaging of mice infected with bioluminescent *Trypanosoma cruzi* unveils novel sites of infection. *Parasites & Vectors*, 7(1), 89. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-89>
- Hernandez, L., Abrahan, L., Moreno, M., Gorla, D., & Catala, S. (2008). Phenotypic variability associated to genomic changes in the main vector of Chagas disease in the southern cone of South America. *Acta Tropica*, 106(1), 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2008.01.006>
- Herrera, L., D'Andrea, P. S., Xavier, S. C. C., Mangia, R. H., Fernandes, O., & Jansen, A. M. (2005). *Trypanosoma cruzi* infection in wild mammals of the National Park "Serra da Capivara" and its surroundings (Piauí, Brazil), an area endemic for Chagas disease. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(5), 379–388. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2004.07.006>
- Herrera, C. P., Licon, M. H., Nation, C. S., Jameson, S. B., & Wesson, D. M. (2015). Genotype diversity of *Trypanosoma cruzi* in small rodents and *Triatoma sanguisuga* from a rural area in New Orleans, Louisiana. *Parasites & Vectors*, 8(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0730-8>
- Ibanez-Cervantes, G., Martinez-Ibarra, A., Nogueira-Torres, B., Lopez-Orduna, E., Alonso, A. L., Perea, C., ... Leon-Avila, G. (2013). Identification



- by Q-PCR of *Trypanosoma cruzi* lineage and determination of blood meal sources in triatomine gut samples in Mexico. *Parasitology International*, 62(1), 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2012.09.003>
- Jackson, Y., Pinto, A., & Pett, S. (2014). Chagas disease in Australia and New Zealand: Risks and needs for public health interventions. *Tropical Medicine & International Health*, 19(2), 212–218. <https://doi.org/10.1111/tmi.12235>
- Jansen, A. M., & Roque, A. L. R. (2010). Domestic and wild mammalian reservoirs. In J. Telleria & M. Tibayrenc (Eds.), *American Trypanosomiasis: Chagas disease one hundred years of research* (pp. 249–276). London, UK: Elsevier. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123848765000113>
- Jiron, L. F., & Zeledon, R. (1982). Feeding preferences in 3 species of Triatominae (Hemiptera: Reduviidae) in experimental conditions. *Revista de Biología Tropical*, 30(2), 151–159.
- Jones, C. M., Machin, C., Mohammed, K., Majambere, S., Ali, A. S., Khatib, B. O., ... Kelly-Hope, L. A. (2012). Insecticide resistance in *Culex quinquefasciatus* from Zanzibar: Implications for vector control programmes. *Parasites & Vectors*, 5(1), 78. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-78>
- Lee, B. Y., Bacon, K. M., Bottazzi, M. E., & Hotez, P. J. (2013). Global economic burden of Chagas disease: A computational simulation model. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(4), 342–348. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70002-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70002-1)
- Leggett, H. C., Buckling, A., Long, G. H., & Boots, M. (2013). Generalism and the evolution of parasite virulence. *Trends in Ecology & Evolution*, 28(10), 592–596. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2013.07.002>
- Lent, H., & Wgodzinsky, P. (1979). Revision of the triatominae (hemiptera: reduviidae), and their significance as vectors of Chagas disease. *Bulletin of the American Museum of Natural History*, 163(3), 123–520.
- Lewis, M. D., Francisco, A. F., Taylor, M. C., Jayawardhana, S., & Kelly, J. M. (2016). Host and parasite genetics shape a link between *Trypanosoma cruzi* infection dynamics and chronic cardiomyopathy. *Cellular Microbiology*, 18(10), 1429–1443. <https://doi.org/10.1111/cmi.12584>
- Lewis, M. D., & Kelly, J. M. (2016). Putting infection dynamics at the heart of Chagas disease. *Trends in Parasitology*, 32(11), 899–911. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.08.009>
- Lewis, M. D., Llewellyn, M. S., Yeo, M., Acosta, N., Gaunt, M. W., & Miles, M. A. (2011). Recent, independent and anthropogenic origins of *Trypanosoma cruzi* hybrids. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(10), e1363. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001363>
- Lima, M. F., & Kierszenbaum, F. (1984). Lysis of vector-transmissible, metacyclic forms of *Trypanosoma cruzi* by avian serum. *Journal of Parasitology*, 70(1), 155–156. <https://doi.org/10.2307/3281944>
- Lima, M. M., Pereira, J. B., Santos, D., Albuquerque, J. A., Pinto, Z. T., & Braga, M. V. (1992). Development and reproduction of *Panstrongylus megistus* (Hemiptera: Reduviidae) infected with *Trypanosoma cruzi* under laboratory conditions. *Annals of the Entomological Society of America*, 85(4), 458–461. <https://doi.org/10.1093/aesa/85.4.458>
- Liu, N. (2015). Insecticide resistance in mosquitoes: Impact, mechanisms, and research directions. *Annual Review of Entomology*, 60(1), 537–559. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-010814-020828>
- Llewellyn, M. S., Messenger, L. A., Luquetti, A. O., Garcia, L., Torrico, F., Tavares, S. B., ... Miles, M. A. (2015). Deep sequencing of the *Trypanosoma cruzi* GP63 surface proteases reveals diversity and diversifying selection among chronic and congenital Chagas disease patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(4), e0003458. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003458>
- Llewellyn, M. S., Miles, M. A., Carrasco, H. J., Lewis, M. D., Yeo, M., Vargas, J., ... Gaunt, M. W. (2009). Genome-scale multilocus microsatellite typing of *Trypanosoma cruzi* discrete typing unit I reveals phylogeographic structure and specific genotypes linked to human infection. *PLoS Pathogens*, 5(5), e1000410. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000410>
- Llewellyn, M. S., Rivett-Carnac, J. B., Fitzpatrick, S., Lewis, M. D., Yeo, M., Gaunt, M. W., & Miles, M. A. (2011). Extraordinary *Trypanosoma cruzi* diversity within single mammalian reservoir hosts implies a mechanism of diversifying selection. *International Journal for Parasitology*, 41(6), 609–614. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2010.12.004>
- Loza-Murguía, M., & Noireau, F. (2010). Vectorial capacity of *Triatoma guayanae* (Wgodzinsky & Abalos) (Hemiptera: Reduviidae) compared with two other species of epidemic importance. *Neotropical Entomology*, 39(5), 799–809. <https://doi.org/10.1590/S1519-566X2010000500020>
- Lunardi, R. R., Gomes, L. P., Peres Camara, T., & Arrais-Silva, W. W. (2015). Life cycle and vectorial competence of *Triatoma williami* (Galvao, Souza e Lima, 1965) under the influence of different blood meal sources. *Acta Tropica*, 149, 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.05.023>
- Mallet, J. (1989). The evolution of insecticide resistance: Have the insects won? *Trends in Ecology & Evolution*, 4(11), 336–340. [https://doi.org/10.1016/0169-5347\(89\)90088-8](https://doi.org/10.1016/0169-5347(89)90088-8)
- Mancero, T., & Ponce, C. (2011). *Iniciativa de los países de América Central, para la interrupción de la transmisión vectorial y transfusional de la enfermedad de Chagas (IPCA). Historia de 12 años de una iniciativa subregional 1998–2010*. (PAHO). Argus Business.
- Marlière, N. P., Latorre-Estivalis, J. M., Lorenzo, M. G., Carrasco, D., Alves-Silva, J., Rodrigues, J., ... Guraneri, A. (2015). Trypanosomes modify the behavior of their insect hosts: Effects on locomotion and on the expression of a related gene. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(8), e0003973. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003973>
- Marquez, E. J., & Saldamando-Benjumea, C. I. (2013). *Rhodnius prolixus* and *Rhodnius robustus*-like (Hemiptera, Reduviidae) wing asymmetry under controlled conditions of population density and feeding frequency. *Journal of Biosciences*, 38(3), 549–560. <https://doi.org/10.1007/s12038-013-9332-9>
- Martinez-Ibarra, J. A., Alejandre-Aguilar, R., Torres-Morales, A., Trujillo-Garcia, J. C., Nogueira-Torres, B., & Trujillo-Contreras, F. (2006). Biology of three species of the *Meccus phyllosomus* complex (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae) fed on blood of hens and rabbits. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 101(7), 787–794. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762006000700014>
- Martinez-Ibarra, J. A., Grant-Guillen, Y., Nogueira-Torres, B., & Trujillo-Contreras, F. (2004). Influence of the blood meal source on the biology of *Meccus longipennis* (Hemiptera: Reduviidae) under laboratory conditions. *Journal of the American Mosquito Control Association*, 20(3), 328–330.
- Martinez-Perez, A., Poveda, C., Ramirez, J. D., Norman, F., Girones, N., Guhl, F., ... Lopez-Velez, R. (2016). Prevalence of *Trypanosoma cruzi*'s discrete typing units in a cohort of Latin American migrants in Spain. *Acta Tropica*, 157, 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.01.032>
- Medone, P., Balsalobre, A., Rabinovich, J. E., Marti, G. A., & Menu, F. (2015). Life history traits and demographic parameters of *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) fed on human blood. *Journal of Medical Entomology*, 52(6), 1282–1290. <https://doi.org/10.1093/jme/tjv138>
- Menu, F., Ginoux, M., Rajon, E., Lazzari, C. R., & Rabinovich, J. E. (2010). Adaptive developmental delay in Chagas disease vectors: An evolutionary ecology approach. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 4(5), e691. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000691>
- Messenger, L. A., & Miles, M. A. (2015). Evidence and importance of genetic exchange among field populations of *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, 151, 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.05.007>
- Messenger, L. A., Miles, M. A., & Bern, C. (2015). Between a bug and a hard place: *Trypanosoma cruzi* genetic diversity and the clinical outcomes of Chagas disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 13(8), 995–1029. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1056158>
- Minter-Goedbloed, E., & Croon, J. J. (1981). The susceptibility of chickens to *Trypanosoma* (Schizotrypanum) *cruzi*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 75(3), 350–353. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(81\)90090-0](https://doi.org/10.1016/0035-9203(81)90090-0)

- Monje-Rumi, M. M., Brandan, C. P., Ragone, P. G., Tomasini, N., Lauthier, J. J., Alberti D'Amato, A. M., ... Diosque, P. (2015). *Trypanosoma cruzi* diversity in the Gran Chaco: Mixed infections and differential host distribution of TcV and TcVI. *Infection, Genetics and Evolution*, 29, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.11.001>
- Monteiro, F. A., Escalante, A. A., & Beard, C. B. (2001). Molecular tools and tritamine systematics: A public health perspective. *Trends in Parasitology*, 17(7), 344–347. [https://doi.org/10.1016/S1471-4922\(01\)01921-3](https://doi.org/10.1016/S1471-4922(01)01921-3)
- Mougabure-Cueto, G., & Picollo, M. I. (2015). Insecticide resistance in vector Chagas disease: Evolution, mechanisms and management. *Acta Tropica*, 149, 70–85. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.05.014>
- Nattero, J., Dujardin, J.-P., del Pilar Fernández, M., & Gürtler, R. E. (2015). Host-feeding sources and habitats jointly affect wing developmental stability depending on sex in the major Chagas disease vector *Triatoma infestans*. *Infection, Genetics and Evolution*, 36, 539–546. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.08.032>
- Nattero, J., Leonhard, G., Rodriguez, C. S., & Crocco, L. (2011). Influence of the quality and quantity of blood ingested on reproductive parameters and life-span in *Triatoma infestans* (Klug). *Acta Tropica*, 119(2–3), 183–187. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2011.05.015>
- Nattero, J., Rodriguez, C. S., & Crocco, L. (2013). Effects of blood meal source on food resource use and reproduction in *Triatoma patagonica* Del Ponte (Hemiptera, Reduviidae). *Journal of Vector Ecology*, 38(1), 127–133. <https://doi.org/10.1111/j.1948-7134.2013.12018.x>
- Noireau, F., Brenière, F., Ordonez, J., Cardozo, L., Morochi, W., Gutierrez, T., ... Wisnivesky-Colli, C. (1997). Low probability of transmission of *Trypanosoma cruzi* to humans by domiciliary *Triatoma sordida* in Bolivia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 91(6), 653–656. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(97\)90508-3](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(97)90508-3)
- Noireau, F., Zegarra, M., Ordonez, J., Gutierrez, T., & Dujardin, J. P. (1999). Genetic structure of *Triatoma sordida* (Hemiptera: Reduviidae) domestic populations from Bolivia: Application on control interventions. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94, 347–351. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761999000300011>
- Nouvellet, P., Cucunubá, Z. M., & Gourbière, S. (2015). Ecology, evolution and control of chagas disease: A century of neglected modelling and a promising future. In R. M. Anderson & M. G. Basáñez (Eds.), *Advances in parasitology* (Vol. 87, pp. 135–191). New York, NY: Academic Press. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X14000050>
- Nouvellet, P., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2013). The improbable transmission of *Trypanosoma cruzi* to human: The missing link in the dynamics and control of Chagas disease. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 7(11), e2505. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002505>
- Nouvellet, P., Ramirez-Sierra, M. J., Dumonteil, E., & Gourbière, S. (2011). Effects of genetic factors and infection status on wing morphology of *Triatoma dimidiata* species complex in the Yucatán peninsula, Mexico. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(6), 1243–1249. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.04.008>
- de Noya, B. A., & González, O. N. (2015). An ecological overview on the factors that drives to *Trypanosoma cruzi* oral transmission. *Acta Tropica*, 151, 94–102. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.06.004>
- Orozco, M. M., Enriquez, G. F., Alvarado-Otegui, J. A., Cardinal, M. V., Schijman, A. G., Kitron, U., & Gürtler, R. E. (2013). New sylvatic hosts of *Trypanosoma cruzi* and their reservoir competence in the humid Chaco of Argentina: A longitudinal study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 88(5), 872–882. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0519>
- Otto, S. P., & Day, T. (2007). *A biologist's guide to mathematical modeling in ecology and evolution*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Panzer, F., Dujardin, J. P., Nicolini, P., Caraccio, M. N., Rose, V., Tellez, T., ... Perez, R. (2004). Genomic changes of Chagas disease vector, South America. *Emerging Infectious Diseases*, 10(3), 438–446. <https://doi.org/10.3201/eid1003.020812>
- Parker, G. A., & Smith, J. M. (1990). Optimality theory in evolutionary biology. *Nature*, 348(6296), 27–33. <https://doi.org/10.1038/348027a0>
- Patterson, J. S., & Guhl, F. (2010). Geographical distribution of Chagas disease. In J. Telleria, M. Tibayrenc (Eds.), *American Trypanosomiasis Chagas disease: One hundred years of research* (pp. 83–114). London: Elsevier.
- Pelosse, P., Kribs-Zaleta, C. M., Ginoux, M., Rabinovich, J. E., Gourbière, S., & Menu, F. (2013). Influence of vectors' risk-spreading strategies and environmental stochasticity on the epidemiology and evolution of vector-borne diseases: The example of Chagas' disease. *PLoS ONE*, 8(8), e70830. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070830>
- Pennington, P. M., Paiz, C., Grajeda, L. M., & Cordon-Rosales, C. (2009). Short report: Concurrent detection of *Trypanosoma cruzi* lineages I and II in domestic *Triatoma dimidiata* from Guatemala. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 80(2), 239–241.
- Perez-Molina, J., Perez-Ayala, A., Parola, P., Jackson, Y., Odolini, S., & Lopez-Velez, R. (2011). EuroTravNet: imported Chagas disease in nine European countries, 2008 to 2009. *Chagas Disease in Europe*, 52.
- Perez-Molina, J. A., Poveda, C., Martinez-Perez, A., Guhl, F., Monge-Maillo, B., Fresno, M., ... Girones, N. (2014). Distribution of *Trypanosoma cruzi* discrete typing units in Bolivian migrants in Spain. *Infection, Genetics and Evolution*, 21, 440–442. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.12.018>
- Pessoa, G. C. D., Vinãs, P. A., Rosa, A. C. L., & Diotaiuti, L. (2015). History of insecticide resistance of Triatominae vectors. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 48(4), 380–389. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0081-2015>
- Peterson, J. K., Bartsch, S. M., Lee, B. Y., & Dobson, A. P. (2015). Broad patterns in domestic vector-borne *Trypanosoma cruzi* transmission dynamics: Synanthropic animals and vector control. *Parasites & Vectors*, 8, 537. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1146-1>
- PHAC (2015). Surveillance of Chagas disease (American trypanosomiasis). Public Health Agency of Canada. Retrieved from <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/chagas-disease-american-trypanosomiasis/surveillance-chagas-disease-american-trypanosomiasis.html>
- Picollo, M. I., Vassena, C., Orihuela, P. S., Barrios, S., Zaidemberg, M., & Zerba, E. (2005). High resistance to pyrethroid insecticides associated with ineffective field treatments in *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) from Northern Argentina. *Journal of Medical Entomology*, 42(4), 637–642. <https://doi.org/10.1093/jmedent/42.4.637>
- Pires, H. H. R., Barbosa, S. E., & Diotaiuti, L. (2000). Comparative developmental and susceptibility to insecticide of Bolivian and Brazilian populations of *Triatoma infestans*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 95(6), 883–888. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762000000600025>
- Rabinovich, J. E., Kitron, U. D., Obed, Y., Yoshioka, M., Gottdenker, N., & Chaves, L. F. (2011). Ecological patterns of blood-feeding by kissing-bugs (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae). *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 106(4), 479–494. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000400016>
- Rabinovich, J. E., Schweigmann, N., Yohai, V., & Wisnivesky-Colli, C. (2001). Probability of *Trypanosoma cruzi* transmission by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) to the opossum *Didelphis albiventris* (Marsupialia: Didelphidae). *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65(2), 125–130. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2001.65.125>
- Rabinovich, J. E., Wisnivesky-Colli, C., Solarz, N. D., & Gürtler, R. E. (1990). Probability of transmission of Chagas disease by *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) in an endemic area of Santiago del Estero, Argentina. *Bulletin of the World Health Organization*, 68(6), 737.
- Ragone, P. G., Perez Brandan, C., Monje Rumi, M., Tomasini, N., Lauthier, J. J., Cimino, R. O., ... Diosque, P. (2015). Experimental evidence of biological interactions among different isolates of *Trypanosoma cruzi* from the Chaco Region. *PLoS ONE*, 10(3), e0119866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119866>
- Ramirez-Sierra, M. J., Herrera-Aguilar, M., Gourbière, S., & Dumonteil, E. (2010). Patterns of house infestation dynamics by non-domiciliated *Triatoma dimidiata* reveal a spatial gradient of infestation in rural villages and potential insect manipulation by *Trypanosoma cruzi*. *Tropical Medicine & International Health*, 15(1), 77–86. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02422.x>

- Ranson, H., & Lissenden, N. (2016). Insecticide resistance in African Anopheles mosquitoes: A worsening situation that needs urgent action to maintain malaria control. *Trends in Parasitology*, 32(3), 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.11.010>
- Rascalou, G., Pontier, D., Menu, F., & Gourbière, S. (2012). Emergence and prevalence of human vector-borne diseases in sink vector populations. *PLoS ONE*, 7(5), e36858. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036858>
- Rassi, A., Rezende, J. M., Luquetti, A. O., & Rassi, A. Jr (2010). Clinical phases and forms of Chagas disease. In J. Telleria, M. Tibayrenc (Eds.), *American Trypanosomiasis (Chagas disease). One hundred years of research* (1st ed., pp. 709–741). Burlington, MA: Elsevier Inc.
- Read, A. F., Lynch, P. A., & Thomas, M. B. (2009). How to make evolution-proof insecticides for malaria control. *PLoS Biology*, 7(4), e1000058.
- Reed, D. H., & Frankham, R. (2001). How closely correlated are molecular and quantitative measures of genetic variation? A meta-analysis. *Evolution*, 55(6), 1095–1103. <https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2001.tb00629.x>
- Reisenman, C. E., Gregory, T., Guerenstein, P. G., & Hildebrand, J. G. (2011). Feeding and defecation behavior of *Triatoma rubida* (Uhler, 1894) (Hemiptera: Reduviidae) under laboratory conditions, and its potential role as a vector of Chagas disease in Arizona, USA. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(4), 648–656. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.11-0137>
- Rey, O., Danchin, E., Mirouze, M., Loot, C., & Blanchet, S. (2016). Adaptation to global change: A transposable element-epigenetics perspective. *Trends in Ecology & Evolution*, 31(7), 514–526. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2016.03.013>
- Reyes-Lugo, M., & Rodríguez-Acosta, A. (2000). Domiciliation of the sylvatic Chagas disease vector *Panstrongylus geniculatus* Latreille, 1811 (Triatominae: Reduviidae) in Venezuela. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 94, 508. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(00\)90068-3](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(00)90068-3)
- Risso, M. G., Sartor, P. A., Burgos, J. M., Briceño, L., Rodríguez, E. M., Guhl, F., ... Leguizamón, M. S. (2011). Immunological identification of *Trypanosoma cruzi* lineages in human infection along the endemic area. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84(1), 78–84. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0177>
- Rivero, A., Vézilier, J., Weill, M., Read, A. F., & Gandon, S. (2010). Insecticide control of vector-borne diseases: When is insecticide resistance a problem? *PLoS Pathogens*, 6(8), e1001000. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001000>
- Roca-Acevedo, G. R., Cueto, G. M., Germano, M., Orihuela, P. S., Cortez, M. R., Noireau, F., ... Vassena, C. (2011). Susceptibility of sylvatic *Triatoma infestans* from Andean valleys of Bolivia to deltamethrin and fipronil. *Journal of Medical Entomology*, 48(4), 828–835. <https://doi.org/10.1603/me10208>
- Roca-Acevedo, G., Picollo, M. I., Capriotti, N., Sierra, I., & Santo-Orihuela, P. L. (2015). Examining mechanisms of pyrethroid resistance in eggs of two populations of the Chagas' Disease vector *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae). *Journal of Medical Entomology*, 52(5), 987–992. <https://doi.org/10.1093/jme/tjv078>
- Roelling, D. M., Brown, E. L., Barnabe, C., Tibayrenc, M., Steurer, F. J., & Yabsley, M. J. (2008). Molecular typing of *Trypanosoma cruzi* isolates, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 14(7), 1123–1125. <https://doi.org/10.3201/eid1407.080175>
- Roff, D. A. (2002). *Life history evolution*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Roff, D. A. (2010). *Modeling evolution: An introduction to numerical methods* (pp. 59–221). Oxford, UK: Oxford University Press.
- Salvatella, R. (2007). Andean subregional Chagas disease area and the Andean initiative of Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 102, 39–40. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762007005000105>
- Sánchez, L. V., & Ramírez, J. D. (2013). Congenital and oral transmission of American trypanosomiasis: An overview of physiopathogenic aspects. *Parasitology*, 140(2), 147–159. <https://doi.org/10.1017/S0031182012001394>
- Sandoval Ramirez, C. M., Nieves Blanco, E. E., Gutiérrez Marin, R., Jaimes Mendez, D. A., Ortiz Rodriguez, N., Otálora-Luna, F., & Aldana, E. J. (2015). Morphometric analysis of the host effect on phenotypical variation of *Belminus ferroae* (Hemiptera: Triatominae). *Psyche*, 2015, 1–12.
- Schaub, G. A. (1988). Developmental time and mortality of larvae of *Triatoma infestans* infected with *Trypanosoma cruzi*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(1), 94–96. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(88\)90273-8](https://doi.org/10.1016/0035-9203(88)90273-8)
- Schaub, G. A. (1989). Does *Trypanosoma cruzi* stress its vectors? *Parasitology Today*, 5(6), 185–188. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(89\)90142-7](https://doi.org/10.1016/0169-4758(89)90142-7)
- Schipper, H., McClarty, B. M., McRuer, K. E., Nash, R. A., & Penney, C. J. (1980). Tropical diseases encountered in Canada: 1. Chagas' disease. *Canadian Medical Association Journal*, 122(2), 165–172.
- Schofield, C. J., & Dias, J. C. (1999). The southern cone initiative against Chagas disease. *Advances in Parasitology*, 42, 1–27.
- Schofield, C. J., Diotaiuti, L., & Dujardin, J. P. (1999). The process of domestication in Triatominae. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94, 375–378. <https://doi.org/10.1590/s0074-02761999000700073>
- Schofield, C. J., & Galvão, C. (2009). Classification, evolution, and species groups within the Triatominae. *Acta Tropica*, 110(2–3), 88–100. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2009.01.010>
- Schofield, C. J., Jannin, J., & Salvatella, R. (2006). The future of Chagas disease control. *Trends in Parasitology*, 22(12), 583–588. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2006.09.011>
- Sierra, I., Capriotti, N., Fronza, G., Mougabure-Cueto, G., & Ons, S. (2016). Kdr mutations in *Triatoma infestans* from the Gran Chaco are distributed in two differentiated foci: Implications for pyrethroid resistance management. *Acta Tropica*, 158, 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.03.014>
- Silva-dos-Santos, D., Barreto-de-Albuquerque, J., Guerra, B., Moreira, O. C., Berbert, L. R., Ramos, M. T., ... Meis, J. (2017). Unraveling Chagas disease transmission through the oral route: Gateways to *Trypanosoma cruzi* infection and target tissues. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 11(4), e0005507. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005507>
- Silveira, A. C., de Rojas Arias, A., Segura, E., Guillén, G., Russomando, G., Schenone, H., ... Salvatella, R. (2002). El control de la enfermedad de Chagas en los países del cono sur de América. *História de una iniciativa internacional*. 1991/2001.
- Silveira, A. C., & Vinhaes, M. (1999). Elimination of vector-borne transmission of Chagas disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 94(Suppl 1), 405–411. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761999000700080>
- Teixeira, A. R., Nascimento, R. J., & Sturm, N. R. (2006). Evolution and pathology in Chagas disease: A review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 101(5), 463–491. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762006000500001>
- Tibayrenc, M., & Ayala, F. J. (2015). The population genetics of *Trypanosoma cruzi* revisited in the light of the predominant clonal evolution model. *Acta Tropica*, 151, 156–165. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.05.006>
- Torres-Montero, J., López-Monteón, A., Dumonteil, E., & Ramos-Ligonio, A. (2012). House infestation dynamics and feeding sources of *Triatoma dimidiata* in central Veracruz, Mexico. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 86(4), 677–682. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000780.t001>
- Torrice, R. A. (1946). Hallazgo de *Eratyrus mucronatus*, infestación natural de vinchucas de cerro y eu *Triatoma sordida* en Cochabamba. *An Lab Central Cochabamba*, 1, 19–23.
- Traverso, L., Lavore, A., Sierra, I., Palacio, V., Martínez-Barnetche, J., Latorre-Estivalis, J. M., ... Rivera-Pomar, R. V. (2017). Comparative and functional triatomine genomics reveals reductions and expansions in insecticide resistance-related gene families. *PLOS Neglected*

- Tropical Diseases*, 11(2), e0005313. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005313>
- Vontas, J., Kioulos, E., Pavlidi, N., Morou, E., della Torre, A., & Ranson, H. (2012). Insecticide resistance in the major dengue vectors *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 104(2), 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2012.05.008>
- Vorraro, F., Cabrera, W. H. K., Ribeiro, O. G., Jensen, J. R., De Franco, M., Ibañez, O. M., & Starobinas, N. (2014). *Trypanosoma cruzi* infection in genetically selected mouse lines: Genetic linkage with quantitative trait locus controlling antibody response. *Mediators of Inflammation*, 2014, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2014/952857>
- Waleckx, E., Camara-Mejia, J., Jesus Ramirez-Sierra, M., Cruz-Chan, V., Rosado-Vallado, M., Vazquez-Narvaez, S., ... Dumonteil, E. (2015). An innovative ecohealth intervention for Chagas disease vector control in Yucatan, Mexico. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 109(2), 143–149. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru200>
- Waleckx, E., Depickere, S., Salas, R., Aliaga, C., Monje, M., Calle, H., ... Brenière, S. F. (2012). New discoveries of sylvatic *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) throughout the Bolivian Chaco. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(3), 455–458. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0205>
- Waleckx, E., Gourbière, S., & Dumonteil, E. (2015). Intrusive versus domiciliated triatomines and the challenge of adapting vector control practices against Chagas disease. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 110(3), 324–338. <https://doi.org/10.1590/0074-02760140409>
- Waleckx, E., Pasos-Alquicira, R., Ramirez-Sierra, M. J., & Dumonteil, E. (2016). Sleeping habits affect access to host by Chagas disease vector *Triatoma dimidiata*. *Parasites & Vectors*, 9(1), 568. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1852-3>
- Waleckx, E., Salas, R., Huamán, N., Buitrago, R., Bosseno, M. F., Aliaga, C., ... Brenière, S. F. (2011). New insights on the Chagas disease main vector *Triatoma infestans* (Reduviidae, Triatominae) brought by the genetic analysis of Bolivian sylvatic populations. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(5), 1045–1057. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.03.020>
- World Health Organisation (1998). WHA51.14 Elimination of transmission of Chagas disease. Retrieved from [http://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA51/ea42.pdf](http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA51/ea42.pdf)
- World Health Organisation (2000). Chagas disease, Chile. Certification of interruption of transmission. *Releve Epidemiologique Hebdomadaire*, (2), 9–12. Retrieved from <http://apps.who.int/iris/handle/10665/231033>
- World Health Organisation (2002). *Control of Chagas disease: second report of the WHO Expert Committee*. Geneva: WHO. Retrieved from <http://apps.who.int/iris/handle/10665/42443>
- World Health Organisation (2005). International Meeting on Surveillance and Prevention of Chagas Disease in the Amazon Region. Implementation of the Intergovernmental Initiative for Surveillance and Control of Chagas Disease in the Amazon Region (AMCHA). MAnaus, Amazonas State, Brazil, 19–22 September 2004. OPS/DPC/CD/321/05.
- World Health Organisation (2006). Newsbriefs. Brazil marks Chagas milestone. *The Newsletter of the Pan American Health Organization*. Retrieved from [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10244:paho-celebrates-112th-anniversary&Itemid=2&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10244:paho-celebrates-112th-anniversary&Itemid=2&lang=en)
- World Health Organisation (2010a). WHA63.20 Chagas disease: control and elimination. Retrieved from [http://www.who.int/neglected\\_diseases/mediacentre/WHA\\_63.20\\_Eng.pdf](http://www.who.int/neglected_diseases/mediacentre/WHA_63.20_Eng.pdf)
- World Health Organisation (2010b). Perú – Moquegua logró interrumpir transmisión de milenaria enfermedad de chagas en su región. Retrieved from [http://www.paho.org/per/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1082:moquegua-logro-interrumpir-transmission-milenaria-enfermedad-chagas-region&Itemid=900](http://www.paho.org/per/index.php?option=com_content&view=article&id=1082:moquegua-logro-interrumpir-transmission-milenaria-enfermedad-chagas-region&Itemid=900)
- World Health Organisation (2012). Uruguay – Uruguay es el 1o país de América Latina libre del insecto que transmite el mal de chagas. Retrieved from [http://www.paho.org/uru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=525:uruguay-1o-pais-americana-latina-libre-insecto-que-transmite-mal-chagas-&Itemid=340](http://www.paho.org/uru/index.php?option=com_content&view=article&id=525:uruguay-1o-pais-americana-latina-libre-insecto-que-transmite-mal-chagas-&Itemid=340)
- World Health Organisation (2014). Small bites big threats. Chagas. World Health Day. Retrieved from [www.paho.org/WorldHealthDay2014](http://www.paho.org/WorldHealthDay2014)
- World Health Organisation (2015a). Generic Framework for control, elimination and eradication of neglected tropical diseases. Retrieved from [http://www.who.int/neglected\\_diseases/resources/NTD\\_Generic\\_Framework\\_2015.pdf](http://www.who.int/neglected_diseases/resources/NTD_Generic_Framework_2015.pdf)
- World Health Organisation (2015b). Chagas disease in Latin America: An epidemiological update based on 2010 estimates. *Weekly Epidemiological Record*, 90, 33–34. Retrieved from <http://www.who.int/wer/2015/wer9006/en/>
- Yeo, M., Mauricio, I. L., Messenger, L. A., Lewis, M. D., Llewellyn, M. S., Acosta, N., ... Miles, M. A. (2011). Multilocus sequence typing (MLST) for lineage assignment and high resolution diversity studies in *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(6), e1049. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001049>
- Yon, C., Balta, R., García, N., Troyes, M., Cumpa, H., & Valdivia, A. (2004). Susceptibilidad y resistencia de *Triatoma infestans* y *Panstrongylus herreri* a los insecticidas piretroides, Perú 2001. *Revista Peruana de Medicina Experimental Y Salud Publica*, 21(3), 179–182.
- Zafra, G., Mantilla, J. C., Jacome, J., Macedo, A. M., & Gonzalez, C. I. (2011). Direct analysis of genetic variability in *Trypanosoma cruzi* populations from tissues of Colombian chagasic patients. *Human Pathology*, 42(8), 1159–1168. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.11.012>
- Zingales, B., Andrade, S. G., Briones, M. R., Campbell, D. A., Chiari, E., Fernandes, O., ... Schijman, A. G. (2009). A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: Second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(7), 1051–1054. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762009000700021>
- Zingales, B., Miles, M. A., Campbell, D. A., Tibayrenc, M., Macedo, A. M., Teixeira, M. M., ... Sturm, N. R. (2012). The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infection, Genetics and Evolution*, 12(2), 240–253. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.12.009>

## SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

**How to cite this article:** Flores-Ferrer A, Marcou O, Waleckx E, Dumonteil E, Gourbière S. Evolutionary ecology of Chagas disease; what do we know and what do we need? *Evol Appl*. 2018;11:470–487. <https://doi.org/10.1111/eva.12582>