HAL
open science

Modélisation mathématique de la dynamique de diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques : application au pneumocoque

Lulla Opatowski

▶ To cite this version:

Lulla Opatowski. Modélisation mathématique de la dynamique de diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques : application au pneumocoque. Biotechnologies. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2009. Français. NNT : 2009PA066090 . tel-00814070

HAL Id: tel-00814070
https://theses.hal.science/tel-00814070

Submitted on 16 Apr 2013

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.

THESE DE DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE

École doctorale 393
Santé Publique et Sciences de l'Information Biomédicale

Spécialité

Biostatistiques / Biomathématiques

Présentée par

Mme Lulla OPATOWSKI MEZRAHI

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse

Modélisation mathématique de la dynamique de diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques. Application au pneumocoque.

Directeurs de thèse : **Messieurs Didier GUILLEMOT et Pierre-Yves BOËLLE**

soutenue le : **5 mars 2009**

devant le jury composé de :

M. GUILLEMOT Didier	Directeur de thèse
M. BOËLLE Pierre-Yves	Directeur de thèse
M. ABDELKADER Mokkadem	Rapporteur
M. GAILLARD Jean-Louis	Rapporteur
M. PAKDAMAN Khashayar	Examinateur
M. ASTAGNEAU Pascal	Examinateur

Thèse réalisée dans l'unité de Pharmaco-Epidémiologie des Maladies Infectieuses (PhEMI)
Institut Pasteur, INSERM U657
PhEMI, Institut Pasteur, 25, rue du docteur Roux, 75015 PARIS

Titre de la thèse : **Modélisation mathématique de la dynamique de diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques. Application au pneumocoque.**

Résumé de la thèse :

L'objectif de cette thèse est de développer des outils de modélisation mathématique afin d'étudier la dynamique de transmission des souches de pneumocoque dans la communauté.
La dynamique d'émergence et de diffusion de bactéries résistantes dans la population est difficile à anticiper : les phénomènes se produisent à différentes échelles (bactérie, hôte et population) et les bactéries circulent dans des environnements humains complexes (nombreux antibiotiques et vaccins). Dans ce cadre, la formalisation mathématique et la simulation peuvent contribuer à mieux comprendre et anticiper les phénomènes en jeu.

Trois questions principales sont posées dans ce travail. Elles portent sur : l'effet d'une modification de l'exposition antibiotique sur la distribution des résistances du pneumocoque ; les conséquences de l'usage de vaccins conjugués sur les distributions de souches ; et l'étude de la dynamique d'incidence des méningites à pneumocoque.

Pour y répondre, 4 modèles mathématiques compartimentaux spécifiques sont construits. Les résultats des simulations renforcent l'idée que l'exposition antibiotique est un facteur environnemental majeur pour la sélection des pneumocoques résistants aux antibiotiques. En particulier, ils mettent en évidence l'importance du choix des molécules antibiotiques utilisées et des doses prescrites sur la distribution des résistances dans la population. Ils suggèrent de plus que les virus hivernaux, la consommation antibiotique et l'épidémicité différenciée en fonction de la résistance pourraient expliquer en partie la dynamique des méningites à pneumocoque dans la population.

Mots clés : *S. pneumoniae* ; Pneumocoque ; Epidémiologie ; Modélisation mathématique ; Equations différentielles ; Simulation ; Résistance bactérienne ; Dynamique de la résistance ; Stratégies de lutte contre la résistance ; Santé publique ; Prédictions; Compréhension ; Méningites ; Grippe; VRS; ARI ; fitness

Laboratoire d'accueil : Unité de PHarmaco-Epidémiologie des Maladies Infectieuse (PHeMI), Institut Pasteur / INSERM U657

Title: **Mathematical modelling of the dynamics of antibiotic resistant bacteria. Application to *S. pneumoniae*.**

Abstract:

The thesis aims at building mathematical models to study the dynamics of pneumococcal strains transmission in the community.

The phenomenon of emergence and diffusion of resistant bacteria in populations involve microbial, individual and population scales simultaneously. That makes them complex and difficult to anticipate. In that context, modelling, which allows formalisation and simulation of the different scales, can help in analysing, predicting and understanding better the spread of bacteria.

Three main issues are raised. What would be the impact of antibiotic exposure changes on resistances distributions? What would be the effects induced by the pneumococcal conjugate vaccine on the distribution of strains? Do viral respiratory infections and antibiotic consumption play a role in pneumococcal meningitis infections?

Four compartmental models are developed to answer these questions. The results of our simulations reinforce the idea that antibiotic exposure is a major factor in the selection of antibiotic resistant bacteria. More precisely, they show that the choices of prescribed drugs and doses at the individual level could have a strong impact on the distributions of resistances in the community. Moreover, our results suggest that respiratory viruses, antibiotic consumption and resistance associated-fitness could explain part of the dynamics of pneumococcal meningitis in the community.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae* ; Pneumococci ; Epidemiology ; mathematical modelling ; Differential equations ; Simulation ; Bacterial resistance ; Dynamics ; Measures to fight against resistance diffusion; Anticipation ; Understanding Public health ; Prédictions ; Méningitis ; Flu ; RSV ; ARI ; fitness

Remerciements

Je tiens tout particulièrement à remercier :

Didier Guillemot de m'avoir fait confiance et d'avoir accepté d'encadrer cette thèse de modélisation. Je le remercie également de m'avoir guidée dans la découverte de l'épidémiologie, de la biologie et plus généralement du monde de la recherche.

Pierre-Yves Boëlle d'avoir accepté d'encadrer cette thèse, pour son aide précieuse, ses critiques et conseils toujours avisés.

Laura Temime pour sa disponibilité, sa gentillesse, son soutien et son aide. Merci également pour les nombreux échanges scientifiques comme non scientifiques et les moments partagés.

Jean-Louis Gaillard et Mokkadem Abdelkader, d'avoir accepté la charge de rapporteurs de cette thèse, ainsi que Khashayar Pakdaman et Pascal Astagneau d'avoir accepté de faire partie du jury.

Laurence Watier pour son soutien sur les séries temporelles, sa gentillesse, sa disponibilité et ses relectures pointilleuses.

Emmanuelle Varon et Laurent Gutman pour leur accueil chaleureux au CNRP ainsi qu'Eric Fleury, Roland Leclercq, Sylvie Van der Werf, Henri Drugeon et Catherine Janus pour tous les échanges scientifiques.

Bernard Begaud de m'avoir accueillie au sein de l'unité INSERM U657, ainsi que tous les membres de l'U657, Lucien Abenhaim, Lamiae Grimaldi et toute l'équipe LASER.

L'école doctorale 393 et l'Institut Pasteur pour la qualité de l'accueil et des enseignements dont j'ai bénéficié, Alain-Jacques Valleron, Evelyne Guilloux et mes tuteurs Karin Eiglmeier et Jean-Yves Mary. Ainsi que le CNRS, l'INRIA, l'INSERM, Sanofi-Aventis et GSK pour leur aide financière.

William Dab et Pierre-Yves Boëlle pour m'avoir fait confiance et donné l'opportunité d'enseigner au CNAM et à l'université Paris VI.

Je souhaite également remercier :

Jordi Mestres, Juanjo Lozano et Lauro Sumoy pour leur accueil dans les laboratoires de Chemogenomics et de Microarrays à Barcelone; ainsi que Bet, Rut, Ramon, Fransisco et Alfons. Merci de m'avoir fait découvrir la bioinformatique et pour tous les moments partagés.

François Taddei et Ariel Linder pour leur accueil au Centre de Recherche Interdisciplinaire et au Master AIV ; ainsi que toutes les personnes passionnantes rencontrées dans ce cadre et en particulier Timothée, David PZ, Sandrine, Agathe, Sara, Bernard et David B. Merci pour ce que j'y ai trouvé, pour les échanges scientifiques et non scientifiques et pour cette conception de la recherche (interdisciplinaire).

Claire et Pauline pour leur amitié, les moments partagés ainsi que leurs relectures de ce manuscrit.

Tous les membres du PhEMI, et en particulier Anne T pour ses relectures ; Jérôme pour son goût du débat ; Odile pour son humour ; Elifsu pour son enthousiasme scientifique ; Zélie pour les nocturnes fructueuses ; Anne D, le pilier ; Yohan, Julie, Laure, Jennyfer, Marie-Anne, Christine…

Tous les stagiaires en modélisation du PhEMI et en particulier ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce travail: Claire D, Jonas, Matthieu.

Et enfin, merci à :

Simon pour sa présence, sa patience, son esprit critique, sa finesse et son humour.

Annette, Serge, Noémie et Marion pour ce qu'ils sont, pour leur soutien inconditionnel et pour leur présence si chaleureuse. Merci également pour leurs multiples relectures critiques.

Pierre, Myriam, Nany, Cath, Joëlle, Coline, Fanny, Christian et Shin pour leur présence et pour ce qu'ils représentent pour moi : un exemple de vie.

Liliane, Georges, Judith, Fred, David, Nathalie, Mickaël, Myriam, Fabrice et Samuel pour leur accueil chaleureux et leur soutien.

Mes amis Charlotte, Aurélie, Damien, Bet, Sabrina, Edouard, Raph, Astrid, la Famala, les DTG et tous les autres pour leur soutien, leur patience, leur dinguerie et tous les moments partagés.

Publications et communications associées aux travaux

Articles publiés ou soumis à publication

Opatowski L., Temime L., Varon E., Leclercq R., Drugeon H., Boëlle P-Y. et Guillemot D. Antibiotic Innovation May Contribute to Slowing the Dissemination of Multiresistant *Streptococcus pneumoniae*: the Example of Ketolides. PLoS ONE (2008).

Temime L., Boëlle P-Y., Opatowski L., Guillemot D. Impact of Capsular Switch on IPD Incidence in a Vaccinated Population. PLoS ONE (2008)

Opatowski L., Mandel J., Varon E., Boëlle P-Y., Temime L., Guillemot D. Individual Dose Impact on Resistance Selection in the Community: A Mathematical Model of *Streptococcus pneumoniae* Dynamics and β-Lactams (Soumis en janvier 2009 à Clinical Infectious Disease).

Temime L., Opatowski L., Pannet Y., Brun-Buisson C., Boëlle P-Y., Guillemot D. Nomad health-care workers as potential superspreaders: an agent-based modeling study. (Soumis en janvier 2009)

Articles en cours de rédaction

Opatowski L., Varon E., Dupont C., Pépin S., Temime L., Gutmann L., Boëlle P-Y. Watier L. et Guillemot D. Influenza, bacterial fitness and antibiotic exposure drive *S. pneumoniae* meningitis dynamics. (soumission 2009)

Temime L., Pannet Y., Opatowski L., Guillemot D., Boëlle P-Y. Noso-Simu: An agent-based platform for simulating pathogen circulation in a hospital ward. (soumission 2009)

Autres communications

Opatowski L., Watier L, Boëlle P-Y, Guillemot D. Modéliser pour mieux comprendre la dynamique épidémique des méningites à pneumocoque. 7ème journée des jeunes chercheurs en biométrie. Décembre 2008. (Communication Orale)

Opatowski L., Temime L., Boëlle P-Y. et D. Guillemot. *S. pneumoniae* antibiotic resistance: predictions in a context of vaccination and reduced antibiotic use. Results from successive modeling studies, 2003-2007. Advances in modelisation for infection diseases, Annecy Les Pensières, Décembre 2007. (Communication Orale)

Opatowski L. Impact des innovations en antibiothérapie: le modèle des kétolides. Modélisation mathématique et simulations informatiques. Colloque "Des pathogènes et des hommes, Chapitre I", Institut Pasteur, 2006 (Communication Orale)

Opatowski L, Bernède C., Girou E., Bullet J., David J., Salomon J., Toneatti C. et Guillemot D.. Exposition médicamenteuse des populations et dynamique des risques infectieux. Modèle de la résistance aux antibiotiques. Collège de France, 2005 (Poster)

Opatowski L., TemimeL., Varon E., Leclercq R., Drugeon H., Boëlle P-Y., Guillemot D. Antibiotic Innovation May Contribute to Slowing the Dissemination of Multiresistant *Streptococcus pneumoniae*: the Example of Ketolides. 2008. ISPPD 6 Reykjavik, Iceland (Poster)

Notations et abréviations utilisées

Les abréviations suivantes sont utilisées :

ATB : Antibiotique

ARI : Infections Respiratoires Aiguës

ARN : Acide Ribonucléique

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNRP : Centre National de Référence du Pneumocoque

DDD : Dose définie journalière (Defined Daily Dose)

ESAC : European Surveillance of Antimicrobial Consumption network

EARSS : European Antimicrobial Resistance Surveillance System

GROG : Groupes Régionaux d'Observatoires de la Grippe

MRSA : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

OMA: Otites Moyennes Aiguës

ORP : Observatoires Régionaux du Pneumocoque

PCV : Vaccin Conjugué antiPneumococcique

PTA : pathogène transmissible par voie aérienne

Pour une souche bactérienne (et un antibiotique) :

S (Sensible), **I** (de résistance Intermédiaire) et **R** (Résistante) à l'antibiotique

$\boldsymbol{R_0}$: Nombre de reproduction basique

SG : Syndrome Grippal

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

WHO : World Health Organization

Les publications associées aux travaux présentés sont insérées dans le corps de la thèse. Afin de faciliter la lecture du travail, nous avons, quand cela était possible, homogénéisé les notations dans la description des modèles. Les notations suivantes ont été utilisées :

$\boldsymbol{\beta}$: Taux de contact infectant des individus sensibles

$\mathbf{1/\lambda}$: Durée de la colonisation naturelle par pneumocoque

$\boldsymbol{\alpha}$: Taux d'exposition antibiotique des individus

v : Taux de vaccination par le vaccin conjugué

$\mathbf{1/d_v}$: Durée de l'immunité conférée par la vaccination

V : Vaccinal

NV : Non vaccinal (noté N dans le chapitre VI)

S : « Switché »

Table des matières

CHAPITRE I - PRÉAMBULE 17

I.1. ROLE DES MATHEMATIQUES ET DE L'INFORMATIQUE DANS LA RECHERCHE ACTUELLE EN BIOLOGIE 17
I.2. RESISTANCE AUX ANTI-INFECTIEUX : UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE 18
I.3. DOMAINES DE RECHERCHE IMPLIQUES DANS L'ETUDE DE LA RESISTANCE ET PLACE DE LA MODELISATION 19

CHAPITRE II - MODÉLISER LES PHÉNOMÈNES LIÉS À LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE : CONTEXTE MÉTHODOLOGIQUE 21

II.1. RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES 21
a. Historique 21
b. Mécanismes d'acquisition de la résistance au sein des bactéries 22
c. Caractérisation de la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique 23
d. Mécanismes d'émergence et de sélection au niveau populationnel 24
e. Coût biologique associé à la résistance (ou coût en « fitness ») 25
II.2. MODELISER LES PHENOMENES DE RESISTANCE 26
a. Contexte 26
i) Modèle mathématique - définition 26
ii) Historique de la modélisation en épidémiologie 26
iii) Intérêt de modéliser la résistance aujourd'hui : décrire, comprendre, anticiper 27
iv) Choisir entre simplicité et complexité 27
b. Méthodologie de la revue 28
c. Différents types de modèles 28
d. Modèles développés – trois niveaux d'abstraction 30
i) Modèles intra-hôtes 30
ii) Modèles populationnels 34
iii) Modèles combinant les aspects intra-hôtes et populationnels 39
e. Conclusion et remarques 40

CHAPITRE III - *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* : CONTEXTE MICROBIOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE 43

III.1. GENERALITES SUR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* 43
III.2. RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DU PNEUMOCOQUE 45
a. Usage des antibiotiques et diffusion des résistances 45
b. Mécanismes de résistance du pneumocoque 46
i) Résistance aux pénicillines 46
ii) Résistance aux macrolides 47
iii) Résistance aux kétolides (télithromycine) 47
III.3. STRATEGIES DE MAITRISE DES INFECTIONS A PNEUMOCOQUE RESISTANTS 48
a. Surveillance épidémiologique et pharmaco-épidémiologique 48
i) Surveillance de la résistance 48
ii) Surveillance de la consommation d'antibiotiques 49
b. Innovation thérapeutique 49
c. Usage des vaccins conjugués 50
d. Meilleur usage des antibiotiques disponibles 51
III.4. ÉVOLUTIONS ECOLOGIQUES DU PNEUMOCOQUE EN FRANCE 52

CHAPITRE IV - PROBLÉMATIQUE DE LA THÈSE 55

CHAPITRE V - MODÉLISER POUR MIEUX COMPRENDRE ET PRÉDIRE L'EFFET DE L'EXPOSITION ANTIBIOTIQUE SUR L'ÉVOLUTION DE LA RÉSISTANCE. 57

V.1. ASSOCIATION ENTRE RESISTANCE ET CONSOMMATION ANTIBIOTIQUE 57
V.2. POSITION DU PROBLEME ET PLAN DU CHAPITRE 59
V.3. ÉTUDE DES VARIABLES A L'ORIGINE DE LA RELATION ENTRE ANTIBIOTIQUES ET RESISTANCES A PARTIR D'UN MODELE POPULATIONNEL SIMPLE 60

a. Modèle ... *60*
b. Équations ... *60*
c. Nombre de reproduction ... *61*
d. Variables clés de l'association entre consommation antibiotique et résistance ... *64*
V.4. MODELISATION DE L'IMPACT DES DOSES PRESCRITES SUR LA SELECTION DES RESISTANCES ... 65
a. Contexte ... *65*
i) Augmenter les doses d'antibiotiques disponibles ... 65
ii) Objectif ... 66
b. Le modèle ... *66*
i) Description du modèle ... 66
ii) Équations du modèle ... 67
iii) Simulations numériques ... 68
c. Principaux résultats ... *69*
d. Discussion et perspectives ... *70*
e. Premier article ... *72*
V.5. MODELISATION DE L'INTRODUCTION D'UNE INNOVATION ANTIBIOTIQUE EN COMMUNAUTE ... 73
a. Contexte et objectifs ... *73*
b. Le modèle ... *74*
i) Description du modèle ... 74
ii) Simulations numériques ... 77
c. Principaux résultats ... *77*
d. Discussion et perspectives ... *78*
e. Deuxième article ... *80*

CHAPITRE VI - MODÉLISER POUR ANTICIPER LES CONSÉQUENCES DE LA VACCINATION ANTIPNEUMOCOCCIQUE ... 81

VI.1. CONTEXTE – VACCINATION PAR LES VACCINS CONJUGUES ET ECHAPPEMENT VACCINAL ... 81
VI.2. ANTICIPER LES CONSEQUENCES DU « SWITCH » CAPSULAIRE ... 83
a. Le modèle ... *83*
i) Description du modèle ... 83
ii) Simulations numériques ... 85
b. Principaux résultats ... *86*
c. Discussion et perspectives ... *86*
d. Troisième article ... *88*

CHAPITRE VII - MODÉLISER POUR MIEUX COMPRENDRE LES INTERACTIONS ENTRE LES VIRUS HIVERNAUX ET LE PNEUMOCOQUE, CONSÉQUENCES SUR LES MÉNINGITES À PNEUMOCOQUE ... 89

VII.1. CONTEXTE ... 89
a. Les méningites à pneumocoque ... *90*
b. Les virus hivernaux ... *90*
i) La grippe ... 90
ii) Le Virus Respiratoire Syncytial ... 91
VII.2. POSITION DU PROBLEME ET PLAN DU CHAPITRE ... 91
VII.3. FACTEURS CLES DE LA DYNAMIQUE DE L'INCIDENCE DES MENINGITES A PNEUMOCOQUE : UN MODELE SIMPLE ... 92
a. Modèle ... *92*
b. Équations ... *93*
c. Équilibre ... *93*
d. Variables clés ... *94*
e. Rôle des infections virales et des antibiotiques, mise en place des hypothèses ... *94*
i) Infections virales ... 94
ii) Antibiotiques ... 94
VII.4. TRAVAUX : EVALUATION DES HYPOTHESES MISES EN PLACE ... 95
a. Méthodes ... *95*
i) Données ... 95
ii) Analyse statistique des séries temporelles ... 96
iii) Modélisation mathématique et estimation des paramètres ... 97
b. Résultats ... *103*
i) Analyse statistique des séries temporelles ... 103
ii) Modélisation mathématique et estimation des paramètres ... 105
c. Discussion ... *107*

i) Résumé des résultats 107
ii) Spécificités du travail 109
iii) Discussion et perspectives 109

CHAPITRE VIII - DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES 113

VIII.1. RESUME DES RESULTATS 113
a. Quatre modèles spécifiques 113
b. Résultats apportés en terme de santé publique et de compréhension de la biologie 114
VIII.2. ÉVALUATION DU COUT HUMAIN ET ECONOMIQUE DE LA RESISTANCE 116
VIII.3. MODELISATION DES PHENOMENES DE RESISTANCE : LIMITES ET PERSPECTIVES 117
a. Spécificités de nos travaux dans le contexte de la modélisation de la résistance 117
b. Limites des modèles 118
i) Des simplifications concernant des mécanismes biologiques clés 118
ii) Une mauvaise description des transmissions inter-individuelles dans les modèles 119
c. Perspectives pour les modèles 120
i) Épidémiologie 120
ii) Microbiologie 122
iii) Place du projet AReMIS 125
VIII.4. FUTUR DES MODELES DANS LE DOMAINE DES MALADIES INFECTIEUSES 126
VIII.5. CONCLUSION 127

BIBLIOGRAPHIE 129

GLOSSAIRE 143

ANNEXE 145

MODELE SIMPLE DE LA RELATION ENTRE LA VACCINATION PAR LE PCV ET LA SELECTION DES SOUCHES DE PNEUMOCOQUE 145

Introduction

Les phénomènes à l'origine de l'émergence et de la diffusion de bactéries résistantes dans la population sont complexes et difficiles à anticiper. Dans ce cadre, la modélisation mathématique et la simulation, qui permettent de formaliser les phénomènes ayant lieu à différentes échelles et de mettre en place des expériences virtuelles non-réalisables dans des conditions réelles, deviennent des outils de recherche essentiels.
Streptococcus pneumoniae (ou pneumocoque) est un agent pathogène majeur en communauté qui présente des taux de résistance préoccupants aux principaux antibiotiques disponibles.

L'objectif de cette thèse est de développer des outils de modélisation mathématique afin d'étudier la dynamique de transmission de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée dans la communauté. Les trois principales questions soulevées dans ce travail sont : Quel est l'impact d'une modification de l'exposition antibiotique (usage d'une nouvelle molécule ou modification des doses) sur la distribution des résistances ? Quel est l'impact de l'usage de vaccins conjugués sur la distribution des souches ? Enfin, quels sont les rôles joués par les antibiotiques et les infections virales dans la dynamique des infections à pneumocoque issues de souches sensibles et résistantes ? Pour répondre à chacune de ces questions, des modèles mathématiques spécifiques sont développés.

Les chapitres I, II, III et IV présentent le contexte scientifique et la problématique de la thèse, les chapitres V, VI et VII présentent les travaux réalisés et enfin le chapitre VIII est consacré à la discussion des résultats ainsi que des diverses perspectives de recherche qui découlent de ces travaux.

Chapitre I - Préambule

I.1. Rôle des mathématiques et de l'informatique dans la recherche actuelle en biologie

L'application des mathématiques, de la physique et de l'informatique dans la recherche bio-médicale a considérablement évolué ces dernières années.
Les progrès de la génétique et la production systématique de grandes quantités de données ont suscité de nouveaux besoins d'outils informatiques et de méthodes statistiques. Il faut en effet être capable d'organiser et d'analyser ces nouvelles données, d'en extraire une information pertinente et utile et éventuellement de structurer et de représenter graphiquement les nouvelles connaissances qui en sont déduites.
Cependant, les mathématiques et l'informatique ne sont pas seulement des outils d'analyse. Avec l'usage de plus en plus fréquent de la modélisation et l'avènement des expériences *in silico*, de nouvelles thématiques de recherche interdisciplinaire se sont développées ouvrant des perspectives pour la recherche bio-médicale (Fox-Keller, 2003 ; Kelley et al., 2008).

Modéliser les phénomènes biologiques présente plusieurs intérêts. Tout d'abord, la modélisation peut permettre de décrire et de mieux comprendre certains phénomènes. En effet, la modélisation permet de formaliser des systèmes biologiques complexes et de mettre en équation les connaissances en prenant en compte plusieurs niveaux d'organisation biologique. Ses techniques de représentation permettent par ailleurs de résumer et d'organiser les connaissances. La modélisation permet ensuite, à partir de données recueillies, d'estimer des paramètres clés, cachés ou mal connus voire inconnus. Enfin, elle peut contribuer à l'expérimentation biologique, soit par des simulations *in silico* des expériences, soit en fournissant des méthodes d'optimisation pour les expériences menées *in vivo*.

I.2. Résistance aux anti-infectieux : un problème de santé publique

Les forts taux de résistance aux anti-infectieux des bactéries pathogènes pour l'Homme et le peu de perspective de mise sur le marché de nouveaux antibiotiques font de la résistance un problème de santé publique. Les phénomènes d'émergence et de diffusion des agents pathogènes résistants préoccupent la communauté médicale qui est confrontée à la difficulté de choix thérapeutique et les décideurs de santé publique qui doivent anticiper les retentissements économiques possibles et préserver l'efficacité des médicaments. De nombreux exemples de ce phénomène existent parmi les virus (le virus d'immunodéficience humaine par exemple), les parasites (comme *Plasmodium falciparum*, responsable du paludisme) et les bactéries.

Concernant la résistance bactérienne aux antibiotiques, le manque de perspective concernant de nouveaux médicaments rend les infections bactériennes préoccupantes à l'hôpital comme en ville. À l'hôpital, on observe dans le monde entier des épidémies de pathogènes multi-résistants, comme *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA) ou *Enterococcus* résistant à la vancomycine (VRE) (Streit et al., 2004). Hors de l'hôpital, la prévalence de la résistance (et de la multi-résistance) atteint des taux élevés pour certaines espèces bactériennes. On peut par exemple citer *Streptococcus pneumoniae,* responsable de nombreuses pathologies dont les pneumonies ou les méningites à pneumocoque, ou *Mycobacterium tuberculosis* (ou Bacille de Koch), responsable de la tuberculose (Aziz et al., 2006). Récemment, des phénomènes épidémiques liés à des souches de MRSA « communautaires » ont été observés, alors que ces bactéries multi-résistantes ne diffusaient jusque-là qu'en milieu hospitalier (Kennedy et al., 2008).

Les conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques se mesure en terme clinique d'une part et économique d'autre part. Du point de vue clinique, une morbidité et une mortalité supérieures ont été rapportées dans le cas d'infections ayant pour origine des bactéries résistantes (Levy et al., 2004). Du point de vue économique, les infections par bactéries résistantes entraînent une hospitalisation des patients plus fréquente, des durées d'hospitalisation plus longues et des traitements plus coûteux (Dombrowski et al., 2008).

L'ampleur de ce phénomène conduit à s'interroger sur les mécanismes à l'origine de l'émergence et de la sélection de ces résistances au sein des organismes vivants, à la fois au niveau microscopique (génétique), au niveau individuel et au niveau macroscopique des populations.

I.3. Domaines de recherche impliqués dans l'étude de la résistance et place de la modélisation

L'émergence et la diffusion de bactéries résistantes ont pour origine une combinaison de phénomènes se produisant à différentes échelles : microbiologique (évolution génétique des micro-organismes et acquisition de nouveaux mécanismes de résistance, « fitness »), individuelle (colonisation des écosystèmes individuels, compétition entre les souches, immunité naturelle ou acquise, sélection des pathogènes résistants), et enfin, populationnelle (transmission directe ou indirecte des pathogènes). En terme de recherche, l'étude de ces phénomènes est nécessairement pluridisciplinaire, impliquant microbiologistes, médecins et épidémiologistes.

Cependant, si, dans chacune de ces disciplines, il est possible d'étudier et d'interpréter les phénomènes de résistance dans le présent ou le passé, elles ne permettent pas de se projeter dans le futur. Seule la modélisation mathématique permet de travailler sur des schémas d'évolution. Elle permet de plus de formaliser et de simuler les phénomènes qui ont lieu aux différents niveaux microscopiques et macroscopiques (Figure 1). C'est un outil transversal, qui, combiné à l'investigation épidémiologique, peut aider à une meilleure compréhension du phénomène et permettre de faire des hypothèses prospectives.

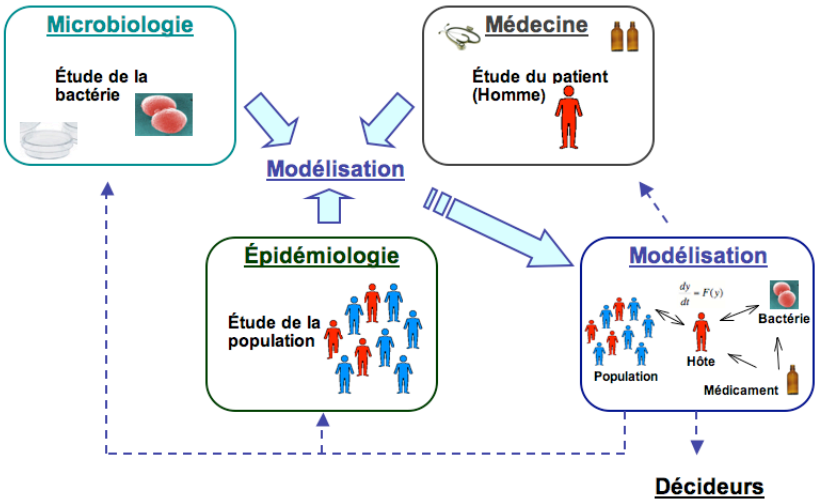


Figure 1. Acteurs de la recherche sur la résistance et place de la modélisation

Chapitre II - Modéliser les phénomènes liés à la résistance bactérienne : contexte méthodologique

II.1. Résistance bactérienne aux antibiotiques

a. Historique

Les antibiotiques sont des substances chimiques, élaborées par des organismes vivants ou produits par synthèse chimique, qui possèdent une activité antibactérienne. Cette activité se manifeste de manière spécifique par l'inhibition ou la modification de certains processus vitaux des micro-organismes. En fonction de la molécule, de sa concentration et du temps de contact avec les bactéries, les antibiotiques peuvent les tuer (**effet bactéricide**) ou ralentir leur croissance (**effet bactériostatique**).

Depuis la découverte de la pénicilline dans les années 1930 par Flemming, le nombre de molécules antibiotiques découvertes a considérablement augmenté et leur usage dans le traitement et la prévention des infections bactériennes s'est largement répandu. Cependant, très vite, des souches bactériennes résistantes à la pénicilline ont été rapportées. Les premiers cas d'infections à staphylocoque résistant à la pénicilline sont rapportés dès 1947 (Levy, 1992) ; en ce qui concerne le pneumocoque, des souches communautaires résistantes aux pénicillines sont rapportées à la fin des années 1960 (Obaro et al., 1996).

Dans les années 1950, la résistance restait concentrée en milieu hospitalier mais, dès les années 1960, les premières souches résistantes de bactéries communautaires émergent. Depuis, le phénomène s'est répandu et amplifié. Dans les années 1970-80, apparaissent les premières souches multi-résistantes, c'est-à-dire résistantes à plusieurs antibiotiques (Levy, 1992). Chaque

nouvelle classe antibiotique mise au point et introduite en thérapeutique humaine a été suivie par l'émergence et la sélection de bactéries ayant acquis des mécanismes de résistance adaptés (Figure 2).

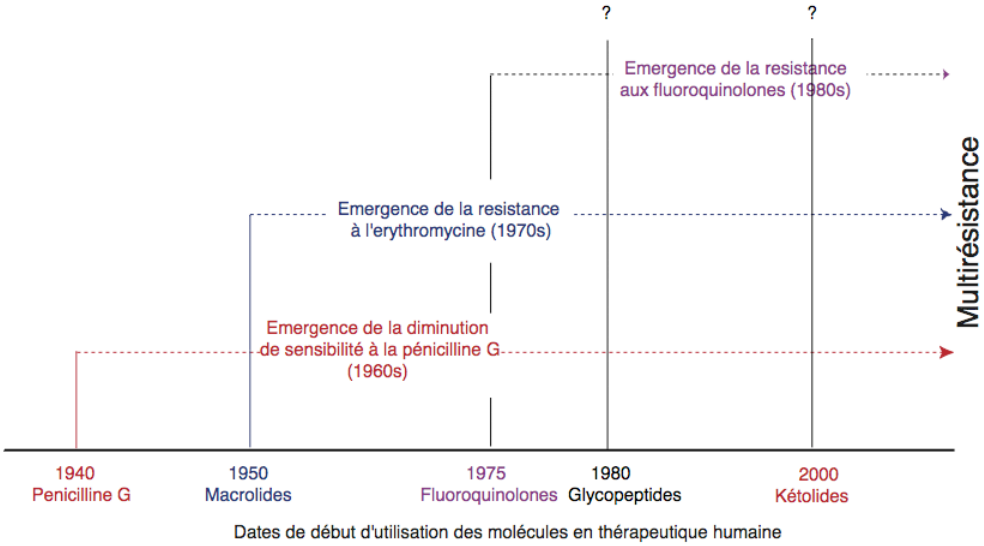


Figure 2. Dates de mise à disposition des différentes classes d'antibiotiques et d'émergence de souches de pneumocoque ayant acquis des mécanismes de résistance à ces classes

b. Mécanismes d'acquisition de la résistance au sein des bactéries

On distingue deux types de résistance aux antibiotiques des bactéries : la résistance naturelle et la résistance acquise.

Certaines espèces bactériennes sont naturellement résistantes à certains antibiotiques. Les bactéries Gram-négatives ont, par exemple, une membrane de surface qui leur confère une résistance à la pénicilline. On parle ainsi de **résistance naturelle**. Cependant, à partir des années 1960, on commence à observer en médecine humaine des souches qui, originellement sensibles aux antibiotiques, ont acquis des mécanismes de résistance aux β-lactamines. On parle alors de **résistance acquise**.

Ce type de résistance est le résultat de modifications du génome bactérien qui peuvent avoir pour origine deux processus évolutifs différents : **l'évolution verticale**, qui a pour origine une mutation ou une combinaison de mutations ; et **l'évolution horizontale**, qui est le résultat d'un échange de matériel génétique entre différentes souches ou espèces (Walsh, 2003).

L'évolution verticale a lieu lors de la réplication de l'ADN. D'une part, des substitutions de bases non corrigées interviennent aléatoirement et d'autre part, des erreurs de copies peuvent amener à la destruction partielle ou totale de certains gènes. Cette évolution conduit

naturellement à l'émergence de souches ayant acquis une résistance partielle ou totale à un antibiotique.

L'évolution horizontale se caractérise par l'acquisition par une bactérie sensible d'un ou plusieurs gènes de résistance suite à un échange de matériel génétique avec d'autres bactéries présentes dans la niche. Trois processus d'échange sont possibles : la conjugaison, qui implique un contact de cellule à cellule ; la transduction, dans laquelle un virus transfère le gène d'une bactérie à l'autre ; et enfin la transformation, dans laquelle la bactérie résistante libère la portion d'ADN dans l'environnement qui devient un intermédiaire entre 2 bactéries (Figure 3).

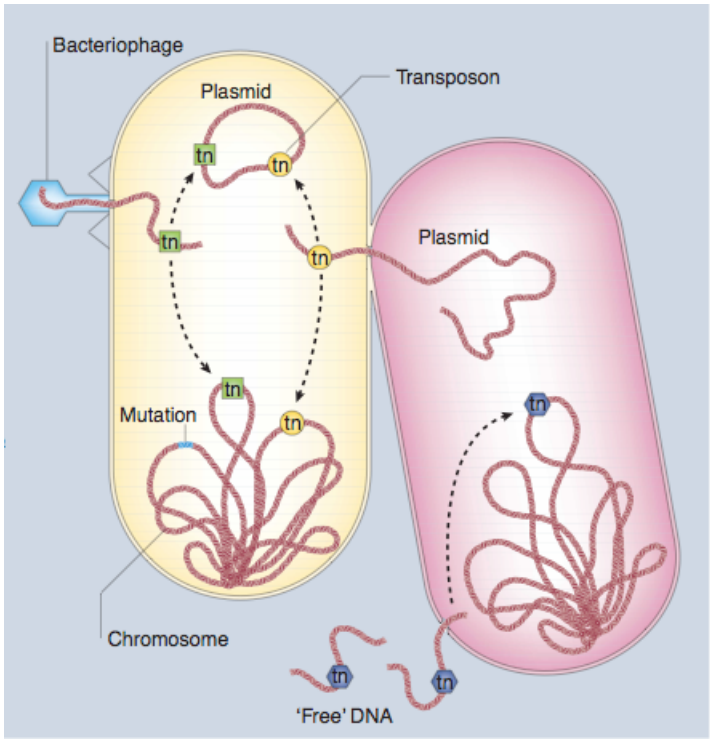


Figure 3. Résumé des différents mécanismes d'acquisition de la résistance au sein des bactéries. L'évolution horizontale (« mutation ») et l'évolution verticale via 2 processus d'échange entre les bactéries (« free DNA » et le contact entre les 2 cellules) sont représentées. (Source : Levy & Marshall, 2004)

c. Caractérisation de la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique

La caractérisation de la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique est phénotypique. Elle repose sur la mesure de la **concentration minimale inhibitrice (CMI)** de l'antibiotique, définie comme la concentration d'antibiotique minimale nécessaire pour inhiber une croissance visible de la colonie étudiée. Plusieurs méthodes microbiologiques peuvent êtres utilisés pour mesurer *in vitro* la susceptibilité aux antimicrobiens. Le plus souvent, la résistance est mesurée à l'aide d'un disque d'Agar (ou boîte de Pétri) ensemencé par la colonie bactérienne. La CMI est ensuite mesurée par dilutions successives de l'antibiotique. Les conditions de culture sont standardisées

(CLSI, 2006 ; Soussy, 2008). Afin d'interpréter cette mesure dans le cadre d'un succès ou non de traitement, des valeurs critiques, ou valeurs seuils de CMI sont fixées par un comité d'experts pour chaque antibiotique et espèce bactérienne. Les souches sensibles (S) sont celles pour lesquelles l'antibiotique est efficace, les souches intermédiaires (I) sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est moins sûr et enfin les souches résistantes (R) sont les souches pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec de l'antibiotique. Dans la suite de ce travail seront différenciées les souches sensibles (S) des souches non sensibles (I+R), ces dernières étant parfois nommées « souches de sensibilité diminuée » ou, par abus de langage, « souches résistantes ».

Au niveau de la population, la caractérisation de la résistance d'une espèce bactérienne à un antibiotique donné repose sur la mesure du **taux de résistance**, qui correspond à la proportion de souches de sensibilité diminuée à l'antibiotique, parmi toutes les souches analysées.

d. Mécanismes d'émergence et de sélection au niveau populationnel

L'émergence de la résistance au sein des bactéries colonisatrices est donc un événement naturel et rare. **Les taux de résistance élevés** observés aujourd'hui résultent **d'un processus de sélection des bactéries résistantes** « naturellement » présentes (Levy et al., 2004)**.**

Émergence de la résistance. Au sein d'un individu colonisé, un micro-organisme peut modifier son génome et évoluer vers un phénotype résistant. Ce mécanisme peut avoir lieu du fait d'une série de mutations ponctuelles, ou par échange transversal de matériel génétique entre espèces commensales au sein d'un même hôte. Si les antibiotiques ne sont pas mutagènes dans les concentrations thérapeutiques, ils pourraient, dans certaines conditions, favoriser la survenue de mutations en provoquant un stress des bactéries et perturber les systèmes bactériens de réparation (Bjedov et al., 2003).

Sélection de la résistance au niveau individuel. Lorsque l'individu colonisé est exposé à un antibiotique, les souches sensibles présentes dans ses écosystèmes sont éliminées alors que les souches résistantes persistent. Ces dernières peuvent alors se multiplier dans la niche en partie libérée par l'élimination des bactéries sensibles. Les bactéries résistantes sont ainsi sélectionnées au niveau de l'individu.

Transmission inter-individuelle. Au sein de la population, l'acquisition des souches de pneumocoque est réalisée par transmission inter-individuelle entre les individus. Ainsi, la probabilité de transmettre une souche résistante sera plus élevée pour un individu exposé aux antibiotiques. Lorsque dans la population, le nombre d'individus exposés à une même molécule est élevé, la fréquence de la sélection individuelle et la transmission de souches résistantes est

élevée. L'exposition antibiotique confère ainsi, au sein de la population, un avantage sélectif aux souches résistantes par rapport aux souches sensibles. Il s'agit de **la sélection au niveau populationnel**.

e. Coût biologique associé à la résistance (ou coût en « fitness »)

Il est souvent suggéré que l'acquisition de la résistance à un antibiotique pourrait engendrer un coût pour la bactérie se traduisant par une modification de son **potentiel épidémique**, on parle alors de **coût en « fitness »**.

La notion de « fitness » est issue de l'écologie et de la théorie de l'évolution. Elle renvoie à la capacité, pour une espèce, à survivre dans un environnement. Elle est donc directement liée au nombre de descendants viables et fertiles que produit un individu à chaque génération. Dans ces disciplines, le « fitness » est souvent défini comme le produit de l'espérance de vie (ou survie) et du nombre de descendants par individus (fécondité).

Dans le contexte de la résistance, le « fitness » bactérien a été étudié selon deux points du vue en fonction de l'échelle considérée :

- D'un point de vue **microbiologique**, le « fitness » est caractérisé par la **vitesse de croissance d'une colonie dans un environnement donné** (Lenski, 1991). Le coût en « fitness » est souvent exprimé comme le rapport des taux de croissance bactérienne observés *in vitro* ou en modèle animal (Andersson, 2006).
- D'un point de vue **épidémiologique**, le « fitness » correspond à une **capacité plus ou moins forte**, pour une souche donnée colonisant un individu, **d'être transmise** à d'autres individus dans un environnement donné. On parle également de « **fitness » épidémique** des souches ou d'**épidémicité**. Le « fitness » est alors directement lié au nombre de reproduction (R_0) classiquement utilisé en épidémiologie des maladies infectieuses pour caractériser la capacité épidémique d'un pathogène.

II.2. Modéliser les phénomènes de résistance

a. Contexte

i) Modèle mathématique - définition

Un modèle mathématique d'un système décrit le fonctionnement de ce système en utilisant un langage mathématique. Eykhoff définit en 1974 les modèles comme « des représentations des aspects essentiels d'un système fournissant une connaissance de ce système dans sa forme usuelle». La description du système se fait alors à partir d'un ensemble de variables et d'équations établissant des relations (fonctions) entre ces variables. Il existe différents types de variables pouvant jouer des rôles différents dans le modèle : les variables d'entrée qui peuvent être de différentes natures : connue/inconnue, constante/aléatoire... ; les variables observées qui sont les variables dites de sortie.
D'autre part, il est possible de classer les modèles selon différents critères comme la linéarité, la prise en compte des aspects aléatoires (déterministe ou probabiliste) ou la prise en compte des aspects temporels (statique ou dynamique).

ii) Historique de la modélisation en épidémiologie

Le premier modèle mathématique appliqué à l'épidémiologie décrit l'infection par la petite vérole (variole) et a été publié en 1766 par Daniel Bernoulli (Bernoulli, 1766; Valleron, 2000). À cette époque la variole est une maladie qui tue et mutile de façon dramatique. Le procédé de la variolisation, importé alors de Constantinople, consistait à inoculer à un sujet sain du pus d'un varioleux convalescent. Dans la grande majorité des cas, l'individu contractait alors une variole bénigne et était ensuite immunisé. Cependant, il arrivait qu'il contracte une variole sévère et en meurt (Valleron, 2000). Daniel Bernoulli propose alors une modélisation d'une épidémie de variole pour tenter d'évaluer le rapport bénéfice/risque, pour la population, de l'inoculation préventive de la maladie (Leroy, 2005). Il assemble pour la première fois dans un modèle l'ensemble des hypothèses et observations épidémiologiques et démographiques disponibles à l'époque. A partir de ce modèle, Bernoulli parvient à décrire et expliquer l'épidémiologie de l'époque et montre l'intérêt de la variolisation en terme d'espérance de vie. Il ouvre alors le

champ d'une discipline devenue un outil incontournable d'évaluation de santé publique (Valleron, 2000).

iii) Intérêt de modéliser la résistance aujourd'hui : décrire, comprendre, anticiper

La modélisation a été, ces dernières années, de plus en plus utilisée en épidémiologie et en Santé Publique (Grassly et al., 2008) ; à titre d'exemple, de nombreux travaux ont été réalisés concernant le VIH (Granich et al., 2008) ou la pandémie de grippe (Ferguson et al., 2005). Elle permet de **décrire de façon théorique** la dynamique épidémique en intégrant les différents niveaux de complexité : microbiologique, individuel et populationnel. Cette formalisation peut ainsi apporter une **meilleure compréhension** de la dynamique d'émergence, de sélection et de diffusion des souches résistantes. En effet, les modèles mathématiques peuvent aider à identifier les facteurs à l'origine des distributions de sérotypes ou de résistance observés. Ainsi, la modélisation, associée à des études épidémiologiques, a permis de mettre en évidence le lien fort qui existe entre consommation antibiotique et évolution de l'antibiorésistance (Levin, 2001). Par ailleurs, c'est le seul moyen dont nous disposons pour pouvoir **anticiper les conséquences** sur la dynamique infectieuse de la mise en place de stratégies de traitements ou de politiques de santé publique. Les simulations fournissent des informations qualitatives et, si le modèle est paramétré avec soin, des informations quantitatives sur les conséquences d'une modification des pratiques. Ainsi ces modèles constituent un outil supplémentaire d'aide à la décision pour la lutte contre les infections à bactéries résistantes.

iv) Choisir entre simplicité et complexité

Une des difficultés majeures dans la construction d'un modèle réside dans la sélection des caractéristiques du système à prendre en compte. En effet, plus le modèle est destiné à reproduire la réalité d'un système, plus le modèle est complexe. Cependant, chaque nouvelle variable prise en compte introduit une incertitude supplémentaire dans les prédictions. Si des méthodes d'analyse de sensibilité du modèle permettent d'associer aux incertitudes sur les variables d'entrée des incertitudes sur les prédictions, accroître la complexité de la modélisation n'est pas toujours satisfaisant, notamment lorsqu'elle est utilisée dans une perspective explicative.

Dans ce cas, un modèle simple incluant un minimum de variables et d'information est recherché. Un tel modèle devra nécessairement être précis dans la description du mécanisme

étudié, mais pourra être grossier dans la description des mécanismes annexes. Ce modèle, présentant l'avantage d'une plus grande transparence pourra permettre d'analyser qualitativement le phénomène et d'apporter des éléments de compréhension nouveaux.
A contrario, une simplification trop importante peut amener à négliger certaines caractéristiques essentielles de la dynamique globale du système et risque de conduire à des prédictions erronées. En définitive, le choix entre simplicité et complexité dépend de l'objectif fixé par la modélisation. Un objectif explicatif privilégiera un modèle simple alors qu'un objectif d'anticipation privilégiera un modèle plus complexe.

b. Méthodologie de la revue

Nous avons réalisé une revue de la littérature portant sur les modèles mathématiques ou informatiques relatifs à la résistance bactérienne. Nous avons fait le choix de nous limiter dans cette revue aux modèles dynamiques étudiant la résistance bactérienne chez l'Homme. Ne seront donc pas évoqués ici les modèles statistiques en général, ainsi que les modèles portant sur la résistance dans des environnements de végétaux ou d'animaux.

Les modèles décrits dans cette revue ont été sélectionnés à partir d'une recherche sur PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) en prenant en compte les bibliographies des articles identifiés. Les mots-clés utilisés étaient : `(« mathematical » OR « model* » OR « dynamics ») AND « resistan* » AND « bacteria* » AND (« antibiotic » OR « antimicrobial »)`

c. Différents types de modèles

Les méthodes les plus classiques de modélisation dynamique peuvent se différencier selon leur nature déterministe ou stochastique et selon le mode description des individus de la population.

Déterministe versus stochastique
Dans les modèles déterministes, les passages d'un état à un autre sont décrits par un taux de transition fixe. Ainsi, pour une même initialisation du modèle et un même jeu de paramètres, les simulations du modèle produisent toujours la même dynamique.
Dans les modèles stochastiques, les aspects aléatoires de la dynamique sont pris en compte. Les variables et les paramètres d'entrée ne sont pas définis par une constante mais sont caractérisés

par des distributions de probabilité. Par conséquent, dans de tels modèles, chaque simulation produit un résultat distinct.

Description des individus : population versus individu

Les deux classes majeures de modèles utilisés sont les modèles compartimentaux et les modèles agents.

Les **modèles compartimentaux** sont des modèles markoviens dans lesquels la dynamique des compartiments est décrite par un système d'équations différentielles. Dans ces modèles, la population est répartie selon un nombre fini de sous-groupes ou compartiments, et des variables (taux) caractérisent les transitions (ou changements d'états) entre les compartiments. Ainsi, les simulations permettent de calculer, en fonction du temps, les effectifs moyens des différents sous-groupes.

Par opposition, dans les **modèles multi-agents ou individu-centrés**, il est possible de modéliser et de simuler individuellement les différentes entités (individus ou bactéries par exemple). Ces modèles peuvent décrire le niveau bactérien, le niveau humain et ils peuvent être spatialement explicites. Dans ces modèles, il est possible de suivre au cours du temps chaque individu ainsi que les caractéristiques qui lui sont associées. Un intérêt majeur des simulations multi-agents est de pouvoir décrire les conséquences globales d'interactions locales entre les membres d'une population.

Le phénomène d'émergence et de sélection de la résistance bactérienne aux antibiotiques chez l'homme est un phénomène complexe dans lequel **différents niveaux interagissent** : le niveau du micro-organisme, le niveau de l'individu et le niveau populationnel. Pour cette raison, nous avons choisi **de différencier dans cette revue les modèles selon l'échelle modélisée**. Nous commençons par présenter les travaux portant sur une modélisation des phénomènes intra-hôte ; nous abordons ensuite les modèles populationnels et nous terminons en présentant les modèles, plus rares, qui prennent en compte les deux niveaux de complexité (intra-hôte et populationnel).

d. Modèles développés – trois niveaux d'abstraction

i) Modèles intra-hôtes

Les modèles intra-hôtes décrivent le plus souvent la dynamique de croissance des colonies bactériennes au sein d'un hôte. La colonisation de l'hôte est un phénomène multifactoriel qui dépend du pathogène et de l'antibiotique étudiés. Ainsi les modèles, en fonction de la précision visée et de la question posée peuvent formaliser la croissance bactérienne, les mutations associées à l'acquisition de résistance, la sensibilité de la souche à l'antibiotique, le « fitness » de la souche etc..
Il faut noter que, dans cette section, le terme « fitness » est utilisé dans sa définition microbiologique qui correspond donc à la capacité d'une bactérie à se multiplier.

Selon leur complexité, les modèles intra-hôtes prennent en compte une ou plusieurs souches en compétition pour la niche, une pression antibiotique constante ou variant dans le temps, une réaction immunitaire de l'hôte, etc. Ces modèles sont le plus souvent couplés à des données recueillies *in vitro* ou *in vivo* afin d'estimer certains paramètres ou de valider les prédictions.

Un modèle simple de la dynamique bactérienne intra-hôte peut être décrit par l'équation suivante (D'Agata et al., 2008; Nikolaou et al., 2006) :

$$\frac{dN}{dt} = \underbrace{\alpha \times N(t) \times \left[1 - \frac{N(t)}{N_{\max}}\right]}_{\text{Multiplication}} - \underbrace{k(C(t)) \times N(t)}_{\text{Effet de l'antibiotique}} - \underbrace{\mu(t) \times N(t)}_{\text{Immunité}}, \text{ et } N(0)=N_0 \qquad (1)$$

où $N(t)$ est le nombre de bactéries à l'instant t, N_{max} est la taille maximale de la colonie dans la niche (du fait de ressources limitées par exemple), α est le taux de croissance effectif de la bactérie (intégrant la division et la mort naturelle des bactérie), $k(C(t))$ le taux d'élimination de bactéries induit par l'antibiotique en fonction de la concentration $C(t)$ d'antibiotique et enfin $\mu(t)$ est le taux d'élimination de la bactérie par le système immunitaire à un instant t.
Ainsi, $\alpha \times N(t)$ représente le terme de croissance de la colonie, $k(C(t)) \times N(t)$, le terme d'élimination des bactéries sous l'effet d'une concentration $C(t)$ d'antibiotique et enfin $\mu(t) \times N(t)$, le terme d'élimination des bactéries par le système immunitaire.
La forme de $k(C)$ dépend de l'espèce bactérienne et de l'antibiotique. Sa valeur peut être associée au niveau de résistance de la bactérie pour la concentration d'antibiotique C. En

l'absence d'immunité, on peut ainsi définir une concentration critique C_{critic} telle que $\alpha - k(C_{critic}) = 0$. Au-dessus de cette concentration seuil, la souche peut être considérée comme sensible à l'antibiotique (décroissance de la taille de la colonie) alors qu'en dessous, la colonie continue à croître même en présence de l'antibiotique.

Parmi les modèles présentés dans cette section, certains sont déterministes et d'autres stochastiques. Du point de vue méthodologique, la description des phénomènes est basée sur des systèmes d'équations différentielles (Campion et al., 2005), des équations d'évolution récursives (De Gelder et al., 2004 ; Levin et al., 2000), des processus de branchement (Iwasa et al., 2004) ou encore des algorithmes individu-centrés (Murphy et al., 2008) .

Selon la nature de la résistance bactérienne considérée, deux groupes d'études peuvent être mis en évidence. Nous présenterons d'abord les études modélisant la dynamique de croissance de colonies bactériennes sensibles et résistantes dans un contexte de résistance classique (liée à une évolution génétique) ; nous verrons ensuite les modèles considérant un phénomène de tolérance de la colonie bactérienne aux antibiotiques lié aux biofilms bactériens ou à une résistance non héritée.

Résistance héritée

L'effet de l'exposition antibiotique sur la croissance de la colonie est étudié dans de nombreux modèles en fonction de la résistance de la souche bactérienne, de la dose d'antibiotique, du mode de prescription ou encore de la molécule. Le plus souvent, ces modèles sont spécifiques à une espèce et à un antibiotique.
Ainsi Lim et al. utilisent une surface tridimensionnelle pour modéliser l'effet sur des souches *d'Acinetobacter baumanii* d'une exposition à une combinaison d'antibiotiques, en tenant compte de l'interaction synergique ou antagoniste qui peut exister entre les molécules (Lim et al., 2008). À partir d'un modèle dynamique de la croissance de *Escherichia coli* validé à partir de données *in vitro* pour 5 antibiotiques différents, Regoes et al. montrent que l'expression de la fonction pharmacodynamique d'un antibiotique a un effet important sur l'efficacité de la molécule. Selon les auteurs, la CMI de la bactérie ne serait pas un indicateur adéquat de l'efficacité d'un antibiotique et l'élimination de la colonie serait favorisée dans certains cas par une augmentation de la concentration d'antibiotique et dans d'autres cas par une durée d'exposition plus longue (Regoes et al., 2004).

Du point de vue stratégique, les choix du mode de prescription, de la fréquence, de la dose et de la durée de traitement peuvent jouer un rôle important dans l'efficacité du traitement et le développement des résistances. Pour un nouvel antibiotique, le nombre important de variables en jeu et le nombre de combinaisons associées rendent difficile l'évaluation en laboratoire du choix optimal de régime. Dans ce contexte, Nikolaou et al. développent un modèle décrivant la dynamique de croissance d'une colonie bactérienne sous une concentration antibiotique, suggérant que ce modèle peut servir de base scientifique d'aide à la définition de modalités optimales d'usage des molécules. Afin de reproduire la dynamique de croissance de la colonie à long terme, une description hétérogène de la résistance dans la colonie bactérienne est réalisée (Nikolaou et al., 2006). Le modèle proposé est validé pour différents couples de bactéries et d'antibiotiques, et différentes concentrations d'antibiotiques (constantes ou périodiques) (Nikolaou et al., 2007; Tam et al., 2008 ; Tam et al., 2007).

La modélisation permet d'étudier les **facteurs à l'origine de l'émergence et de la sélection des bactéries résistantes au sein de la colonie**. Dans ce but, deux modèles récents s'attachent à décrire avec précision les mécanismes de résistance afin de mieux comprendre l'influence des antibiotiques sur ce phénomène (Murphy et al., 2008; D'Agata et al., 2008). Le premier modèle est un modèle agent de la croissance d'une colonie sur un disque d'Agar en présence ou non d'antibiotique. Il prend en compte la spécificité des mécanismes de résistance de MRSA (Murphy et al., 2008). La seconde étude, publiée par D'Agata et al., analyse à partir de trois modèles intra-hôtes, la dynamique de colonisation par *Escherichia coli*. Dans ces modèles, une réponse immunitaire de l'hôte, une multi-exposition aux antibiotiques et une multi-résistance sont prises en compte (D'Agata et al., 2008). Ces travaux montrent tous deux que les expositions courtes et les interruptions de traitement favorisent la sélection des résistances et la distribution des CMI (D'Agata et al., 2008; Murphy et al., 2008). De plus, ils mettent en avant l'importance de la date d'initiation de traitement et suggèrent la supériorité des combinaisons de traitements sur des traitements successifs. La dynamique d'évolution génétique des pathogènes et les paramètres qui pourraient expliquer l'émergence et la diffusion de souches résistantes sont également étudiés dans d'autres travaux (Gerrish et al., 2003 ; Iwasa et al., 2004; Tanaka et al., 2003). En particulier, Iwasa et al, analysent différents modèles multi-souches et quantifient dans quelle mesure l'échappement dépendrait de la préexistence ou non de mutants résistants dans la population (Iwasa et al., 2004).

Enfin, plusieurs travaux de modélisation s'intéressent à **l'existence potentielle d'un coût en « fitness »** associé à la résistance et au **processus de sélection** de la résistance au sein de la

colonie. Un premier modèle de mutation et de sélection dans des populations bactériennes en compétition dans un milieu de culture est développé par Levin et al. Dans ce modèle, les auteurs supposent que, par essence, l'évolution génétique à l'origine de l'acquisition de la résistance représente un coût pour la bactérie. Ils montrent alors que dans ces conditions, la sélection de la résistance pourrait nécessiter l'existence de mutations compensatoires, améliorant le « fitness » des souches résistantes, et un phénomène de « bottleneck »[1], à l'origine de la sélection de la résistance (Levin et al., 2000). La possibilité de l'existence d'un coût en « fitness » associé à la résistance est mise en évidence dans plusieurs autres travaux (Campion et al., 2005; De Gelder et al., 2004). En particulier, De Gelder et al. étudient les facteurs à l'origine de la diminution de la résistance lorsque l'exposition antibiotique est nulle. Différents modèles sont construits, prenant en compte l'évolution génétique par mutation et/ou une différence de « fitness ». En comparant les simulations stochastiques de ces modèles mathématiques à des données d'expériences *in vitro* sur *Escherichia coli*, ils concluent que l'hypothèse la plus probable est l'existence d'une forte fréquence de mutation et d'un avantage sélectif des souches sensibles dû à un coût en « fitness » associé à la résistance (De Gelder et al., 2004).

Résistance non héritée

Des observations récentes ont montré que le traitement antibiotique pouvait échouer même lorsque les souches étaient sensibles à la molécule. Une différentiation des bactéries dans la colonie a été suggérée pour expliquer cette résistance dite « non héritée ». Plusieurs travaux de modélisation ont permis d'étudier ce phénomène.

Tout d'abord, trois travaux de **modélisation des biofilms bactériens** peuvent être cités (Cogan et al., 2005; Dodds et al., 2000; Roberts et al., 2005). Ces trois modèles développent différents points de vue du phénomène de résistance dans un biofilm. Le modèle de Cogan et al. décrit la dynamique des fluides autour du biofilm et montre que l'exposition du biofilm à de faibles doses pendant de longues durées a un effet supérieur à une exposition de forte dose pendant une courte durée (Cogan et al., 2005). Dodds et al., 2000 construisent trois modèles de pénétration d'un antibiotique dans un biofilm de *P. aeruginosa*, cependant les comparaisons des simulations à quatre jeux de données ne sont pas satisfaisantes (Dodds et al., 2000). Enfin, le modèle de Roberts et Stewart décrit la dynamique de croissance d'un biofilm en différenciant trois types de cellules : les cellules vivantes, mortes et persistantes (cellules vivantes ne se multipliant pas). Les résultats suggèrent que l'existence de cellules persistantes pourrait expliquer la tolérance du

[1] Le bottleneck est un phénomène de sélection à l'origine de la dérive génétique

biofilm à l'antibiotique et fournissent des arguments pour des études biologiques plus poussées de ce phénomène (Roberts et al., 2005).

D'autres études ont soulevé récemment la question de l'existence d'un phénomène de résistance non héritée, incitant à mettre en place des travaux *in vitro* et *in vivo* afin d'acquérir une meilleure compréhension de la contribution de ce phénomène dans les échecs thérapeutiques. Les articles de Levin mettent en évidence l'existence d'une résistance non héritée et proposent un modèle simple pour identifier et quantifier les conséquences qui pourraient y être associées (Levin, 2004; Levin et al., 2006). Wiuff et al. étudient, à partir de travaux de modélisation, pourquoi la sensibilité de la souche décroît au cours de l'exposition antibiotique et une fraction des bactéries survit. Trois hypothèses sont comparées par confrontation de trois modèles théoriques à des données. Le phénomène de tolérance phénotypique, qui consiste à considérer que certaines bactéries, bien que sérotypiquement sensibles et identiques aux autres bactéries de la souche, sont phénotypiquement tolérantes à l'antibiotique, est modélisé. Les auteurs mettent en évidence que l'hypothèse d'une tolérance phénotypique est la plus réaliste pour expliquer ce phénomène (Wiuff et al., 2005).

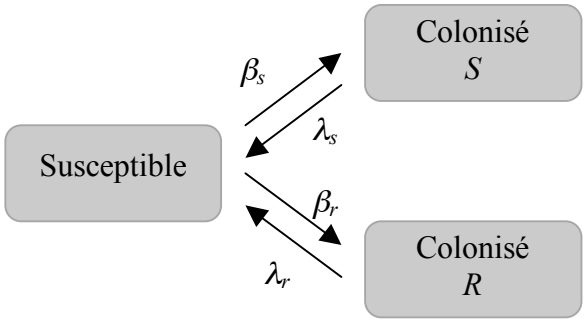
ii) Modèles populationnels

Les modèles populationnels décrivent la dynamique de transmission des pathogènes au sein d'une population, en considérant qu'une partie de cette population est exposée à un ou plusieurs antibiotiques et que les souches peuvent être sensibles ou résistantes à ces antibiotiques. L'intérêt de ces modèles est d'analyser et d'identifier les facteurs qui avantagent ou désavantagent la diffusion des souches résistantes au sein de la population. La plupart de ces modèles sont compartimentaux. Pour les populations de grande taille, comme la communauté, les modèles utilisés sont souvent déterministes. Lorsque la population est plus petite, le poids des événements aléatoires devenant plus important, des modèles stochastiques sont mis en place.

L'émergence et la sélection de résistances au sein d'une population est un phénomène complexe qui dépend de nombreux facteurs : le pathogène étudié (durée de colonisation, taux de transmission, taux d'acquisition de la résistance), les antibiotiques considérés, les mécanismes de résistance en jeu et enfin la sous-population considérée (démographie, nature des contacts). Un modèle simple, dans lequel les individus sont répartis dans trois compartiments en fonction de leur colonisation (« non-colonisé », « colonisé par une souche sensible » et « colonisé par une

souche résistante ») peut être décrit par le système d'équations différentielles ordinaires et le schéma ci-dessous.

$$\frac{dx}{dt} = -x(\beta_s y_s + \beta_r y_r) + \lambda_s y_s + \lambda_r y_r$$
$$\frac{dy_s}{dt} = \beta_s x y_s - \lambda_s y_s$$
$$\frac{dy_r}{dt} = \beta_r x y_r - \lambda_r y_r$$



Ici, x, y_s et y_r représentent respectivement les proportions de la population susceptible, colonisée par une souche sensible et colonisée par une souche résistante ; β_s et β_r sont les taux de contact efficace pour les souches sensibles et résistantes ; et $1/\lambda_s$ et $1/\lambda_r$ sont les durées moyennes de colonisation par les souches sensibles et résistantes. Lorsque la population est exposée à un antibiotique, les souches sensibles sont portées moins longtemps et par conséquent : $1/\lambda_s > 1/\lambda_r$.

Les pathogènes étudiés et les phénomènes épidémiques associés différant en fonction de la population considérée, nous avons fait le choix de classer les modèles selon ce critère. Nous présentons d'abord les modèles de transmission de pathogène dans la communauté, puis dans trois sous-populations particulières : les enfants fréquentant l'école, les familles et les populations hospitalières.

Modèles de la communauté

Les modèles d'émergence et de sélection de pathogènes résistants dans la population générale sont souvent des modèles compartimentaux déterministes. Néanmoins, récemment, un modèle agent de la diffusion de pneumocoque a été développé (Karlsson et al., 2008).

Les facteurs à l'origine de l'émergence et de la sélection de la résistance au sein de la population et les stratégies optimales de traitement pour limiter la résistance ont été étudiés à partir de modèles mathématiques.
Ainsi, un travail utilisant des réseaux de neurones et des données suédoises d'incidence d'infections par le pneumocoque montre que la consommation antibiotique, la saison, la densité d'enfants dans la population et la fréquence de déplacement des individus pourraient être des variables déterminantes de la dynamique d'incidence des infections à pneumocoque dans la population (Geli et al., 2006).

L'étude de l'effet de l'exposition antibiotique sur la sélection des résistances et l'évaluation des conditions nécessaires pour que les souches résistantes diffusent dans la communauté ont été réalisés dans différents travaux de modélisation (Austin et al., 1997 ; Bonhoeffer et al., 1997; Temime et al., 2003). Ces modèles ont contribué à mettre en évidence l'association qui existe entre consommation antibiotique et sélection de la résistance. De plus, ils ont montré que si la sélection de la résistance par une forte exposition antibiotique était un processus rapide, la diminution de la prévalence des souches résistantes induite par une diminution la consommation antibiotique risquait d'être beaucoup plus lente (Levin, 2001 ; Lipsitch, 2001). Dans ce cadre, Lipsitch propose, en s'appuyant sur un modèle mathématique relativement simple, des protocoles d'études épidémiologiques susceptibles d'obtenir une meilleure connaissance du lien entre consommation antibiotique et résistance, au niveau individuel et au niveau populationnel (Lipsitch, 2001). Enfin la modélisation a été utilisée afin d'étudier, pour différents pathogènes, les conditions en termes d'exposition antibiotique et de différence d'épidémicité entre les souches sensibles et résistantes, pour que la résistance soit sélectionnée (Austin et al., 1999; Cohen et al., 2004).

Par ailleurs, la modélisation a été utilisée récemment pour évaluer des mesures de santé publique ou des stratégies de traitements permettant un meilleur contrôle de la résistance. Dans ce cadre, des études, portant sur différents pathogènes, mettent en évidence l'efficacité à court terme de la multi-exposition antibiotique. En particulier, cette mesure est comparée à l'usage d'une seule classe antibiotique à la fois ou au « cycling » qui consiste à utiliser successivement et exclusivement une classe antibiotique après l'autre (Boni et al., 2008 ; Wang et al., 2006). De plus, des travaux récents montrent que le risque de colonisation dans la population générale dépend fortement du taux de fréquentation des crèches par les jeunes enfants, de la taille des classes dans les écoles et de stratégies d'éviction de l'école des enfants malades (Huang et al., 2005 ; Karlsson et al., 2008). Enfin la modélisation a permis d'anticiper l'impact de la vaccination antibactérienne des jeunes enfants sur les taux de résistance et l'incidence des infections par bactéries résistantes dans la communauté (Temime et al., 2005; Temime et al., 2004).

Modèles d'écoles et de familles

La transmission des bactéries commensales nécessite une proximité entre les individus. Les jeunes enfants, en moyenne plus exposés aux antibiotiques et plus fréquemment colonisés que les plus âgés, peuvent jouer un rôle important dans la diffusion et la sélection des souches résistantes au sein de la population. Par conséquent, une meilleure connaissance de

l'épidémiologie de la résistance dans ce sous-groupe est nécessaire. Dans ce sens, des travaux de modélisation portant sur la transmission des pathogènes au sein d'écoles ou de foyers familiaux ont été publiés ces dernières années.
Différents travaux de modélisation stochastique ont étudié la dynamique de transmission de souches résistantes de pneumocoque dans des écoles (Andersson et al., 2005 ; Samore et al., 2006). Bien que les antibiotiques ne soient pas pris en compte dans le modèle de Andersson et al., les auteurs étudient l'efficacité de la mise en place d'interventions de santé publique pour limiter la diffusion des pathogènes au sein des enfants. Dans le modèle, l'expression du paramètre de transmission dépend des variations saisonnières, de la taille de la population et de l'absentéisme en fonction de la période. Samore et al. montrent, à partir d'un modèle et de la confrontation des simulations à des données épidémiologiques que, le taux d'acquisition de souches résistantes n'est pas le même chez les enfants ayant consommé des antibiotiques et ceux n'en ayant pas reçu (Samore et al., 2006). Enfin, en dépit d'une prévalence des souches vaccinales globalement plus importante, les travaux de Cauchemez et al. montrent qu'il n'y a pas de différence significative de transmissibilité entre les souches incluses et non incluses dans le vaccin. Ce travail d'estimation bayésienne des taux de contact d'un modèle de transmission de pneumocoque utilise les données de portage d'une étude réalisée dans des écoles françaises avant l'introduction du vaccin anti-pneumococcique (Cauchemez et al., 2006).

La transmission entre les différentes classes d'âge pourrait principalement avoir lieu au sein des familles. Quelques études de portage du pneumocoque visant à mieux comprendre la transmission entre les différentes classes d'âge ont été menées dans des familles. Auranen et al., utilisant un modèle de transmission par chaînes de Markov et une estimation bayésienne des paramètres, montrent que l'acquisition pourraient dépendre de l'âge (Auranen et al., 2000). Dans ce sens, Melegaro et al. montrent par des méthodes similaires que les paramètres de transmission pourraient varier en fonction de l'âge (Melegaro et al., 2004) et des sérotypes (Melegaro et al., 2007). Cependant aucune des études citées n'estime les taux de transmission en tenant compte du phénotype de résistance des souches ou de l'exposition antibiotique des individus.

Enfin, un modèle agent récemment publié par Karlsson et al. décrit la transmission du pneumocoque au sein des familles et des écoles et permet de tester de façon précise les effets potentiels de différentes interventions de santé publique. Ils montrent que la proportion d'enfants fréquentant la crèche dans une population, la taille des classes ou l'éviction des

enfants malades de la crèche seraient des facteurs de risque de colonisation par le pneumocoque dans l'ensemble de la population (Huang et al., 2005 ; Karlsson et al., 2008).

Modèles hospitaliers

Les modèles hospitaliers constituent une grande proportion des travaux de modélisation publiés sur la diffusion de bactéries résistantes. Les modèles développés dans ce cadre sont souvent génériques ou appliqués à deux pathogènes majeurs : VRE et MRSA. Différentes approches ont été utilisées pour étudier la diffusion de souches résistantes à l'hôpital et l'impact de mesures de contrôle de cette diffusion : la modélisation compartimentale déterministe (Armeanu et al., 2005; D'Agata et al., 2007), la modélisation stochastique (Bergstrom et al., 2004) et la modélisation agent (D'Agata et al., 2007; Hotchkiss et al., 2005). L'effectif de la population modélisée dans un service hospitalier étant souvent faible, et les comportements individuels pouvant alors jouer un rôle important dans la diffusion épidémique des clones, la majorité de ces modèles sont stochastiques.

En 2006, une revue des modèles hospitaliers est publiée par Grundmann et al. afin de mettre en avant ces outils pour l'évaluation des différentes mesures de lutte contre la diffusion des germes : lavage de mains, isolement, regroupement ou bonnes pratique (Grundmann et al., 2006). Les auteurs se concentrent alors sur les modèles épidémiologiques étudiant la transmission des pathogènes résistants dans un environnement institutionnel et ayant une implication directe sur les stratégies de contrôle des infections (Cooper et al., 2004; Cooper et al., 2008; Grundmann et al., 2006).

Dans le cadre de notre travail, l'objectif étant de résumer les différents travaux modélisant la résistance, nous nous limiterons ici aux modèles, moins nombreux, formalisant réellement l'action des antibiotiques et les résistances associées. Cependant, un certain nombre de modèles, bien que ne prenant pas en compte le phénomène de résistance à proprement parler, décrivent des méthodes d'estimations intéressantes. Ainsi, pouvons-nous citer les méthodes d'estimation bayésienne de la part des différentes routes de transmission à partir de modèles compartimentaux stochastiques (Forrester et al., 2007), de modèles de Markov caché ajustés sur des données d'incidence (Cooper et al., 2004), de modèles de Markov ajustés sur des données de prévalence (McBryde et al., 2007; Pelupessy et al., 2002) ou de martingales (Wolkewitz et al., 2008).

Les services de réanimation sont les principaux réservoirs de pathogènes résistants dans l'hôpital. Les particularités de ces services (nombre limité de lits, faible mobilité des patients) font des agents circulants (personnel soignant, kiné..) les principaux vecteurs de la transmission des pathogènes. D'un point de vue méthodologique, cette structure particulière a amené un certain nombre de modélisateurs à utiliser des modèles de type « maladies à vecteurs » pour modéliser la transmission de pathogènes résistants (le plus souvent VRE) entre les patients, les infirmières étant alors vues comme le vecteur de transmission (Armeanu et al., 2005; Austin et al., 1999).

Les travaux modélisant réellement le phénomène d'émergence et de sélection de la résistance bactérienne dans un contexte hospitalier sont peu nombreux. La plupart des modèles étudient le rôle de l'usage des antibiotiques dans la diffusion des souches résistantes dans un service hospitalier (D'Agata et al., 2007; D'Agata et al., 2005; Lipsitch et al., 2000).
Ainsi, Bergstrom et al. montrent que la stratégie de « cycling » ne serait pas plus efficace dans un service que les stratégies classiques pour limiter la diffusion de souches résistantes et multi-résistantes (Bergstrom et al., 2004; Levin et al., 2004).
L'analyse théorique d'un modèle hospitalier décrivant les admissions et réadmissions du service, le phénomène de résistance des pathogènes circulants et l'exposition à deux antibiotiques permet de mettre en évidence l'impact de différents facteurs sur la diffusion de la résistance. Les auteurs montrent qu'une diminution de la transmission, par des mesures d'hygiène efficaces, aurait essentiellement un effet sur les souches résistantes mais peu d'effet sur les souches sensibles, la majorité des souches sensibles ayant pour source l'extérieur de l'hôpital. Ils montrent également que l'usage d'un antibiotique pour lequel aucune souche résistante n'est présente chez les individus pourrait permettre de contrôler la résistance dans le service (Lipsitch et al., 2000).

iii) Modèles combinant les aspects intra-hôtes et populationnels

Si l'émergence et la sélection des souches résistantes peuvent avoir lieu au sein de l'hôte, la sélection et la diffusion des résistances dans la population ont lieu au niveau populationnel. Ainsi, modéliser le phénomène de la résistance bactérienne nécessite-t-il de prendre en compte les différents niveaux.

Bien que Stewart et al. décrivent, dans un modèle publié en 1998, une population d'hôtes et l'émergence et la sélection des bactéries au sein des hôtes, ce modèle ne tenait pas compte, en réalité, de la transmission inter-individuelle dans la population. Il supposait en effet que l'acquisition se faisait par le biais de migrations de bactéries de l'environnement à l'hôte (Stewart et al., 1998).

Depuis, Temime et al. ont formalisé, dans un même modèle, l'émergence de la résistance du pneumocoque au sein des hôtes et sa diffusion dans la population du fait de la transmission inter-individuelle et de l'exposition antibiotique (Temime et al., 2003).

Jusqu'à récemment, le nombre de modèles décrivant à la fois les aspects intra-hôtes et populationnels était faible. Dans les prochaines années, l'utilisation de plus en plus fréquente des algorithmes individu-centrés, dans lesquels les agents peuvent être simulés individuellement avec le niveau de précision souhaité, devrait faciliter la description des deux échelles dans un modèle commun.

On peut déjà citer les travaux de D'Agata et al. qui étudient, à l'aide d'un modèle agent et d'un modèle déterministe, l'effet des antibiotiques dans un modèle hospitalier, intégrant les aspects intra-hôtes comme les aspects de transmission inter-individuelle (D'Agata et al., 2007).

e. Conclusion et remarques

Des travaux ont analysé la production scientifique dans le cadre de la modélisation de la résistance et les interactions qui existaient entre les différents groupes de chercheurs (Bourguet et al., 2007; Temime et al., 2008). Concernant la modélisation des pathogènes résistants chez l'Homme, Temime et al. observent que la production scientifique a significativement augmenté ces dernières années (Figure 4). Bourguet et al. montrent que les scientifiques travaillant sur la même problématique de la résistance, mais sur des organismes distincts, interagissent peu. En particulier, ils mettent en évidence deux communautés disjointes de chercheurs, la première constituée d'écologistes et d'agronomes et la deuxième constituée de médecins et de scientifiques de la santé.

Cette revue de la littérature montre qu'aujourd'hui encore, rares sont les études qui formalisent les différents niveaux de complexité de la résistance dans un même modèle. En particulier, les modèles populationnels de transmission des pathogènes prennent rarement en compte les spécificités liées au pathogène comme les mécanismes de résistance particuliers, les phénomènes de colonisation multiple ou la coopération possible entre la bactérie et d'autres espèces bactériennes ou virus co-circulants.

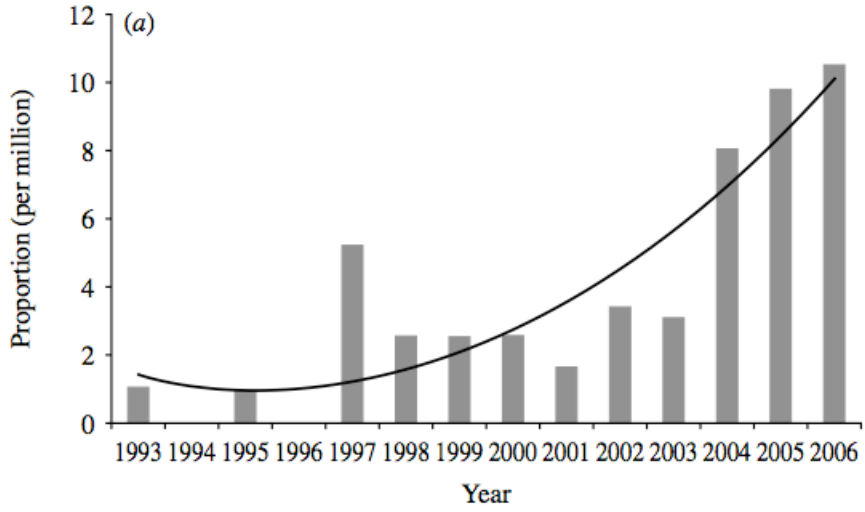


Figure 4. Proportion des articles référencés dans la base de données « Science Citation Index » portant sur des modèles de la résistance bactérienne entre 1993 et 2006 (Source : Temime et al., 2007)

Chapitre III - *Streptococcus pneumoniae* : contexte microbiologique et épidémiologique

III.1. Généralités sur *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae (ou pneumocoque) est une bactérie diplocoque à Gram positif[2] et un important agent pathogène chez l'Homme (Figure 5). On dénombre actuellement plus de 90 sérotypes différents de pneumocoque.

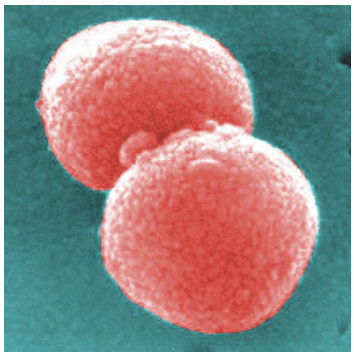


Figure 5. Streptococcus pneumoniae (Source: http://www.sanger.ac.uk/Info/Press/gfx/060310_pneu_300.jpg)

***S. pneumoniae* est avant tout une bactérie commensale[3] de l'Homme**. Son réservoir principal se situe dans les cavités du nasopharynx et dans la gorge. En pratique, quasiment tous les individus ont été en contact avec des pneumocoques avant l'âge de 2 ans.

[2] Les bactéries se distinguent selon la structure de leur paroi externe en Gram + et Gram -
[3] Bactérie appartenant à la flore commensale naturelle de l'Homme

La prévalence de la colonisation par *S. pneumoniae* est variable dans les populations, elle dépend en particulier :

- De **l'âge** de l'hôte. Chez les jeunes enfants, les prévalences observées avoisinent 50%, mais elles diminuent progressivement avec l'âge pour atteindre entre 0 et 15% chez l'adulte (Orihuela et al., 2006). Ces différences pourraient s'expliquer par des durées de colonisation plus courtes chez l'adulte, sans doute liées à l'existence d'une immunité acquise (Goldblatt et al., 2005; Lipsitch et al., 2005; Weinberger et al., 2008).
- De l'intensité **des contacts** des individus. De forts taux de colonisation sont observés dans les zones où la proximité est forte et prolongée dans le temps, comme dans les crèches, les écoles, les hôpitaux ou les maisons de retraite (Grassly et al., 2008).

***S. pneumoniae* est aussi une bactérie pathogène pour l'Homme**. En effet, les pneumocoques hébergés dans les muqueuses peuvent occasionner des otites moyennes aiguës (OMA), des sinusites et des pneumonies. Ils peuvent aussi être à l'origine d'infections invasives comme des méningites ou des septicémies (Figure 6).

L'incidence des infections à pneumocoque dépend fortement de l'âge. Les plus forts taux de mortalité et morbidité associés aux infections à pneumocoque sont observés chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes dont le système immunitaire est altéré (infection par le virus de l'immunodéficience humaine, traitement médicamenteux..).

Dans le monde, *S. pneumoniae* est à l'origine de plus d'un million de décès par an chez les enfants de moins de 5 ans, sans compter les cas de pneumonies non invasives, d'OMA qui, bien que moins sévères, affectent plusieurs millions d'enfants chaque année (Orihuela et al., 2006 ; WHO, 2003). Alors que plusieurs vaccins antipneumococciques sont aujourd'hui disponibles, l'incidence des infections invasives est encore de l'ordre de 10-20 pour 100 000 individus dans les pays développés. Dans les pays en développement, elle peut dépasser 200 pour 100 000 enfants de moins de 2 ans (Melegaro et al., 2006).

Les caractéristiques épidémiques, de prévalence (portage et infections) **et de virulence** sont **variables** au sein des **90 sérotypes de pneumocoque.** La virulence, la pathogénicité (aptitude à infecter) et l'épidémicité (aptitude à coloniser) des différents types sont encore mal connues (Lipsitch et al., 1997; Rieux et al., 2001). Certains sérotypes ont une forte prévalence dans la communauté mais sont peu retrouvés dans les infections (Varon et al., 2007). Inversement, certains types peu prévalents jouent un rôle important dans les infections à pneumocoque comme la méningite (Tomasz, 2000; von Kries et al., 2000)

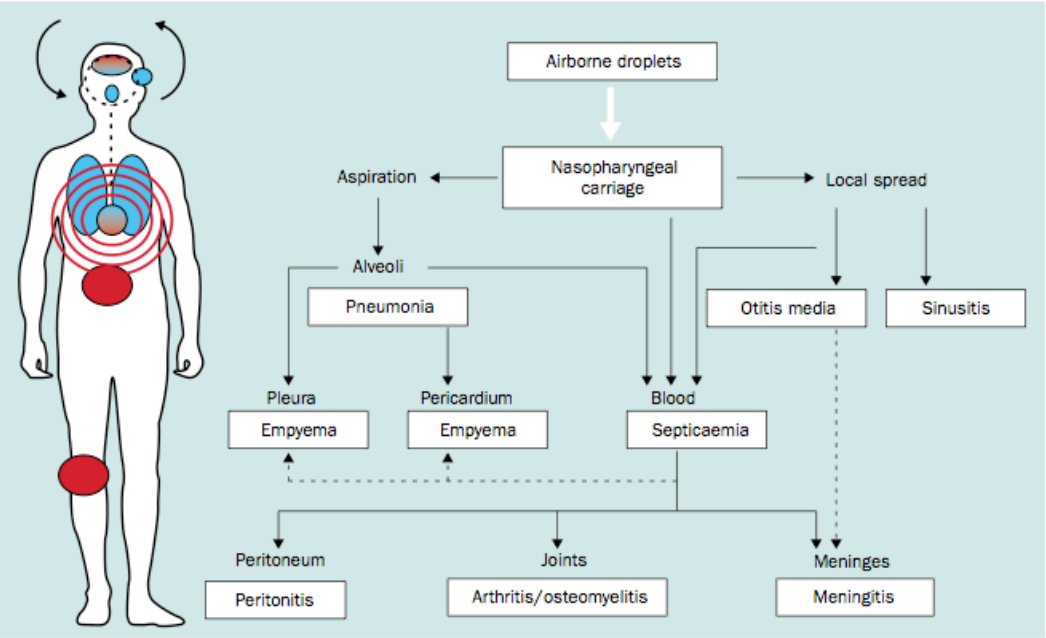


Figure 6. Différentes routes de pathogénicité de l'infection à pneumocoque (Source : Bogaert et al., 2004)

III.2. Résistance aux antibiotiques du pneumocoque

a. Usage des antibiotiques et diffusion des résistances

Depuis les années 1990, la fréquence de développement de nouveaux antibiotiques s'est considérablement ralentie, alors que la résistance bactérienne continue à se diffuser dans le monde entier (Appelbaum, 1992).

Jusque dans les années 1990, les macrolides représentaient l'alternative de choix dans le traitement des infections respiratoires à pneumocoque. Depuis, la résistance aux macrolides a diffusé à travers le monde. En France, elle concerne plus de 50% des souches responsables d'infections invasives en 2001. La même année, le CNRP rapporte des taux de résistance aux pénicillines dépassant 40% (Varon et al., 2001). De plus, on observe partout la diffusion de souches de pneumocoque multi-résistantes : à l'heure actuelle, en France, plus de 85% des souches de sensibilité diminuée aux β-lactamines sont également résistantes aux macrolides (Varon et al., 2007).

Aujourd'hui, les kétolides constituent la seule nouvelle classe antibiotique disponible pour lutter contre les infections à pneumocoque. Ils ont été introduits en France chez l'adulte en 2005 avec

la première molécule, Kétek®. À ce jour, les taux de résistance[4] à cette molécule restent très faibles (<1%) (Farrell et al., 2008).

b. Mécanismes de résistance du pneumocoque

Les mécanismes de résistance dépendent à la fois de la molécule antibiotique et de la bactérie considérées. Nous présentons ici brièvement les principaux mécanismes de résistance du pneumocoque aux β-lactamines, aux macrolides et aux kétolides.

i) Résistance aux pénicillines

Le mécanisme d'action des β–lactamines (on parlera aussi par la suite des pénicillines pour désigner cette classe antibiotique) implique des protéines de liaison transmembranaire[5] de la membrane plasmique du pneumocoque, auxquelles viennent se lier les β–lactamines : les Protéines de Liaison à la Pénicilline (PLP). Le mécanisme de résistance du pneumocoque aux pénicillines consiste en une modification progressive de la structure de ces PLP, de sorte que les molécules d'antibiotique se lient avec une affinité plus faible aux PLP altérées.

Les PLP sont codées par des gènes mosaïques : il existe plusieurs gènes *PBP* (*penicillin binding protein*) dont les produits d'expression peuvent s'associer de différentes façons pour former les différentes PLP. L'acquisition du phénotype résistant chez le pneumocoque est rarement le résultat de quelques mutations ponctuelles. Le plus souvent, elle est associée à un transfert horizontal de gènes de résistance via les espèces commensales (Hakenbeck, 2000; Hakenbeck et al., 1999).

Le mécanisme d'acquisition de la résistance aux pénicillines peut cependant être considéré comme un processus continu, comme en témoigne l'évolution progressive des CMI des souches résistantes : de nombreuses modifications par transfert horizontal des différents gènes *PBP* sont possibles, entraînant des niveaux de CMI plus élevés.

---

[4] Les taux de résistance sont définis comme la proportion de souches de sensibilité diminuée à l'antibiotique parmi l'ensemble des souches analysées.

[5] Les travaux de Regina Hakenbeck évoquent l'hypothèse que les gènes *PBP* ne sont pas les seuls impliqués dans la résistance. Les mécanismes biochimiques de résistance aux antibiotiques chez *S.pneumoniae* pourraient impliquer d'autres gènes et d'autres réseaux et cascades de régulation génétiques (Hakenbeck, 2000).

ii) Résistance aux macrolides

Les macrolides agissent au niveau de la synthèse protéique du pneumocoque : ils empêchent l'élongation de la chaîne peptidique en se fixant à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens.
Les deux principaux mécanismes de résistance de *S. pneumoniae* aux macrolides sont les suivants :

- Une modification de la cible par méthylation de la sous-unité 50S du ribosome,
- Une mutation induisant l'activation d'une pompe à efflux pour extraire la molécule antibiotique.

Historiquement, la modification du ribosome par méthylation a été le premier mécanisme mis en évidence. Ce mécanisme est consécutif à l'acquisition du gène *erm* (*erythromycin ribosome methylase*) souvent porté par les éléments transposables chez le pneumocoque. Le gène à l'origine de la pompe à efflux a été attribué à la classe de gènes *mef(A)*. La résistance à l'érythromycine conférée par *mef(A)* est de niveau modéré ou intermédiaire et ne concerne pas tous les macrolides de façon identique (Leclercq et al., 2002).
En France, la résistance aux macrolides est le plus souvent liée à l'acquisition du gène *erm(B)*. La résistance concerne alors l'ensemble des macrolides.
Dans d'autres régions du monde, le mécanisme de pompe à efflux est plus souvent décrit. Ce mécanisme de résistance qui est prépondérant aux Etats-Unis, au Canada, et au Royaume-Uni par exemple, est très peu répandu en France (< 1%) et en Espagne.

iii) Résistance aux kétolides (télithromycine)

La télithromycine, seul kétolide disponible à ce jour, est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine (un macrolide) dont l'activité vis-à-vis des pneumocoques est conservée en présence des mécanismes de résistance décrits précédemment. Plusieurs altérations possibles ont été associées à la résistance à la télithromycine (Al-Lahham et al., 2006). Toutes les souches cliniques résistantes aux kétolides présentant le gène *erm(B)*, il existe actuellement un consensus sur l'existence d'une résistance croisée : une résistance préalable aux macrolides est nécessaire au pneumocoque pour acquérir une résistance aux kétolides (Tu et al., 2005).

III.3. Stratégies de maîtrise des infections à pneumocoque résistants

a. Surveillance épidémiologique et pharmaco-épidémiologique

Avec la prise de conscience que la résistance bactérienne risquait de devenir un problème de santé publique majeur, la mise en place de systèmes de surveillance à la fois microbiologique (souches circulantes et résistance) et pharmacologique (consommations d'antibiotiques) s'est avérée indispensable.

i) Surveillance de la résistance

Localement, des réseaux de surveillance collectant des données en routine existent dans différents pays.

En France, le Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP) recueille et analyse chaque année les souches de pneumocoque à l'origine d'OMA, de bactériémies de l'enfant et de méningites de l'enfant et de l'adulte, envoyées de façon systématique par un réseau national d'hôpitaux. La description bactériologique de ces souches et les distributions des sérotypes ainsi que des phénotypes de résistance sont publiées chaque année (Varon et al., 2007). Ce recueil de données s'appuie sur les observatoires régionaux du pneumocoque. Les souches analysées par le CNRP étant associées à des infections, elles ne reflètent pas nécessairement les taux de résistance des souches circulant en portage dans la population. Bien que non-exhaustif sur le territoire français, la structure du dispositif est stable dans le temps et permet de mesurer un indicateur de l'évolution de la résistance du pneumocoque en France.

Au niveau européen, l'EARSS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System*) est le réseau de surveillance de la résistance des espèces bactériennes, principalement *S. aureus* et *S. pneumoniae*, dans tous les pays de l'Union Européenne ainsi que l'Islande, la Norvège et la Suisse (EARSS, 2008). Ainsi, chaque année, l'EARSS établit un rapport de la résistance dans ces différents pays.
D'autres projets recueillent localement et publient des données relatives à la résistance. On peut citer par exemple PROTEK (Farrell et al., 2008), TRUST (Sahm et al., 2008) ou SENTRY (Castanheira et al., 2004).

ii) Surveillance de la consommation d'antibiotiques

Les données de suivi de la consommation médicamenteuse sont encore rares. En France et en Espagne par exemple, la consommation antibiotique est mesurée à partir des données de ventes et/ou de remboursement des traitements antibiotiques (Campos et al., 2007). En France, ces données proviennent d'une part de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (**AFSSAPS**) pour ce qui concerne le volume d'antibiotiques vendu par les industriels, et d'autre part des **organismes d'assurance maladie** (CNAM-TS et RSI) pour ce qui concerne les données de remboursement aux individus.

Au niveau Européen, la surveillance de la consommation antibiotique est réalisée par le réseau **ESAC** (*European Surveillance of Antibiotic Consumption*). L'objectif de ce réseau est le recueil de données de consommation antibiotique fiables et comparables dans 33 pays européens (Ferech et al., 2006).

L'unité de référence utilisée est la **dose définie journalière** ou ***defined daily dose*** (**DDD**) recommandée par la *World Health Organization* depuis 1981 afin de mesurer et comparer la consommation des médicaments entre différentes populations (Cars et al., 2001; WHO, 2008) (http://whocc.no/atcddd). La DDD n'est pas le reflet de la dose journalière recommandée ou prescrite, les prescriptions variant beaucoup en fonction des individus, mais pour un pays donné, la quantité de DDD représente une consommation globale moyenne et permet de donner une image générale de la consommation.

b. Innovation thérapeutique

Ces 10 dernières années, la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques par les compagnies pharmaceutiques se sont considérablement ralentis : à l'exception des kétolides, aucune réelle nouvelle classe antibiotique n'a été mise sur le marché (Harbarth et al., 2007). Cette absence d'innovation aurait plusieurs origines : la découverte de nouvelles molécules ainsi que la production des nouveaux antibiotiques sont des processus longs, complexes et coûteux ; les incertitudes sur l'efficacité et l'innocuité des nouvelles molécules freinent les investissements ; enfin les exigences concernant les essais thérapeutiques (puissance et qualité) sont de plus en plus élevées (Powers, 2007).

Dans ce contexte de faible innovation et de taux élevés de résistance aux antibiotiques disponibles, préserver l'efficacité des molécules est considéré par certains comme un problème de développement durable. La question suivante doit alors être soulevée : existe-t-il une gestion

collective optimale des nouvelles molécules qui permettrait de minimiser l'émergence de la résistance à ces molécules ainsi que la diffusion des souches multi-résistantes ?

c. Usage des vaccins conjugués

Les vaccins constituent un outil majeur de lutte contre la diffusion des infections. Ils confèrent une immunité individuelle aux individus vaccinés, mais peuvent également conférer une immunité à l'ensemble des individus, dite immunité de groupe (*herd immunity*), en réduisant la circulation des pathogènes dans la population et ainsi le risque d'acquisition, même chez les individus non-vaccinés.

Deux principaux vaccins antipneumococciques sont actuellement disponibles : le vaccin polysaccharide 23-valent (Pneumo23®) et le vaccin conjugué 7-valent (Prévenar®).

Le **vaccin polysaccharide 23-valent** est un vaccin à base de polysaccharides capsulaires qui protège contre les infections causées par 23 des sérotypes les plus courants de *S. pneumoniae*. Pneumo23® n'affecte pas la colonisation par le pneumocoque. Indiqué chez l'enfant de plus de 2 ans et chez l'adulte, il n'est pas efficace chez l'enfant de moins de 2 ans. Il est recommandé depuis 2002 pour les personnes âgées de +65 ans (Pneumo23, 2002).

Le premier vaccin conjugué commercialisé à être indiqué chez les nourrissons et les enfants de moins de deux ans pour la prévention des maladies invasives pneumococciques est le **vaccin polysaccharidique conjugué 7-valent Prévenar® (PCV)**. Il protège contre les sept sérotypes les plus courants en 2000 dans les infections invasives du nourrisson aux USA: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F. Le PCV a été introduit en 2000 aux USA et en 2002 en France. En France, il est recommandé pour tous les nourrissons de moins de 2 ans depuis juin 2006. Avant cette date, et depuis 2003, il était essentiellement destiné aux enfants de moins de deux ans en garde collective (PCV, 2002). En France, la proportion des enfants âgés de 6 à 12 mois ayant reçu une primo vaccination complète était estimée à 44% en 2006, et à 56% en 2007 (Varon et al., 2007).

Le PCV influence le portage rhino-pharyngé, l'implantation du pneumocoque dans les muqueuses et très vraisemblablement le risque d'infection lors d'une colonisation. De ce fait, une immunité de groupe était prévisible. Elle a été observée notamment par la diminution de l'incidence de pathologies invasives à pneumocoque chez les personnes âgées après la vaccination des enfants (Dagan et al., 2008; Haber et al., 2007). L'effet collectif de la vaccination par le PCV correspond à un effet protecteur indirect du vaccin sur l'ensemble de la

population lié à la diminution de la circulation des souches vaccinales dans la communauté par diminution du portage chez les enfants.
Par ailleurs, certains auteurs suggèrent la possibilité d'un remplacement écologique des souches vaccinales par les souches non-incluses dans le vaccin (Lipsitch, 1999; Temime et al., 2004). L'existence du remplacement est encore en débat, cependant la diffusion de souches de sérotype non vaccinal et très résistantes, comme le 19A, été rapportée récemment (Dagan et al., 2008; Pichichero et al., 2007).

d. Meilleur usage des antibiotiques disponibles

Les données recueillies par l'EARSS et l'ESAC, ainsi que les résultats d'études réalisées en France ou dans d'autre pays, ont montré qu'il existe **une corrélation entre la consommation antibiotique et les taux de résistance bactérienne** (Albrich et al., 2004; Brueggemann et al., 2000; 2008; Garcia-Rey et al., 2002). De plus, ces données ont permis d'observer que les antibiotiques étaient prescrits trop fréquemment et que plus de 30% des prescriptions étaient associées à des cas d'infections virales c'est-à-dire des infections contre lesquels ces médicaments sont inefficaces (Sommet et al., 2004).
Ces considérations ont mené les pays à revoir leurs recommandations concernant les molécules antibiotiques. **Dans la population générale, des campagnes de communication pour inciter à une diminution de la consommation antibiotique** ont été mises en place dans différents pays comme la France, avec la campagne de l'Assurance maladie : « les antibiotiques, c'est pas automatique », mais aussi la Belgique ou la Suède (Sabuncu et al., 2008). **À l'hôpital, des stratégies innovantes de mise à disposition des molécules, comme la rotation cyclique (« cycling »)**, dans lequel un seul antibiotique est prescrit à tous les patients pendant une période donnée, après laquelle la molécule est remplacée par un autre médicament lui-même prescrit à tous, ont été encouragées (Gould, 2008). Alterner ainsi l'usage des antibiotiques au sein de l'hôpital créerait un environnement variable, et rendrait difficile l'adaptation à la bactérie. La mesure de « cycling » peut également être appliquée au niveau du patient, cette stratégie est alors appelée « antibiocycle » (Salomon et al., 2006).
Si l'on sait désormais qu'une exposition élevée aux antibiotiques favorise des taux de résistance élevés, les conditions à l'origine de la diffusion des clones résistants ne sont que partiellement comprises (Geli et al., 2006). Par exemple, l'existence ou non d'un coût en « fitness » associé à la résistance du pneumocoque reste en débat. Levin suggère que, même dans le cas extrême d'une cessation totale de la consommation antibiotique, en l'absence d'un « fitness » diminué

des souches résistantes, la diminution de la fréquence de la résistance pourrait être très lente en comparaison à son augmentation sous exposition antibiotique (Levin, 2001).
Supposer qu'une restriction de la consommation antibiotique (quantité d'antibiotiques consommée ou choix des molécules) pourrait réduire les taux de résistance revient à faire l'hypothèse implicite que la résistance confère un coût suffisamment élevé qui permettra aux souches sensibles, sous une pression de sélection moins forte, d'avoir un avantage sélectif (De Gelder et al., 2004).

Enfin, il est suggéré qu'une modification des recommandations consistant à augmenter les doses et les durées de traitements des anciens antibiotiques pourrait permettre de contourner le problème des échecs thérapeutiques liés à la résistance des souches (Ball, 2007). À ce jour, la question de l'impact des doses prescrites sur l'écologie bactérienne a été peu explorée. Pourtant, il est raisonnable de faire l'hypothèse que de telles mesures prises au niveau individuel aient aussi des effets au niveau populationnel.

III.4. Évolutions écologiques du pneumocoque en France

La France était en 2002 le premier consommateur européen d'antibiotiques (Goossens et al., 2005) et se positionnait parmi les pays présentant les taux de résistance du pneumocoque les plus élevés d'Europe (EARSS, 2008). À partir de 2002, différentes mesures de santé publique ont été mises en place afin de tenter de contrôler la diffusion des bactéries résistantes en communauté (Figure 7).

Dès la mise en place de la vaccination par le PCV Prévenar® chez le nourrisson en 2003, une diminution de la prévalence des sérotypes vaccinaux chez l'enfant, et donc des taux de souches de sensibilité diminuée, a été observée en France (Varon et al., 2007).

Depuis 2003, les deux principales modifications de l'environnement médicamenteux en France sont les suivantes. D'une part, la campagne incitant à la diminution des prescriptions antibiotiques a eu pour effet une forte réduction de la consommation antibiotique : -17% de prescriptions par habitant en 2006 chez les moins de 5 ans par rapport à l'hiver 2004-2005 (Sabuncu et al., 2008). D'autre part l'extension des recommandations du PCV a eu pour effet une amélioration de la couverture vaccinale chez les nouveau-nés.

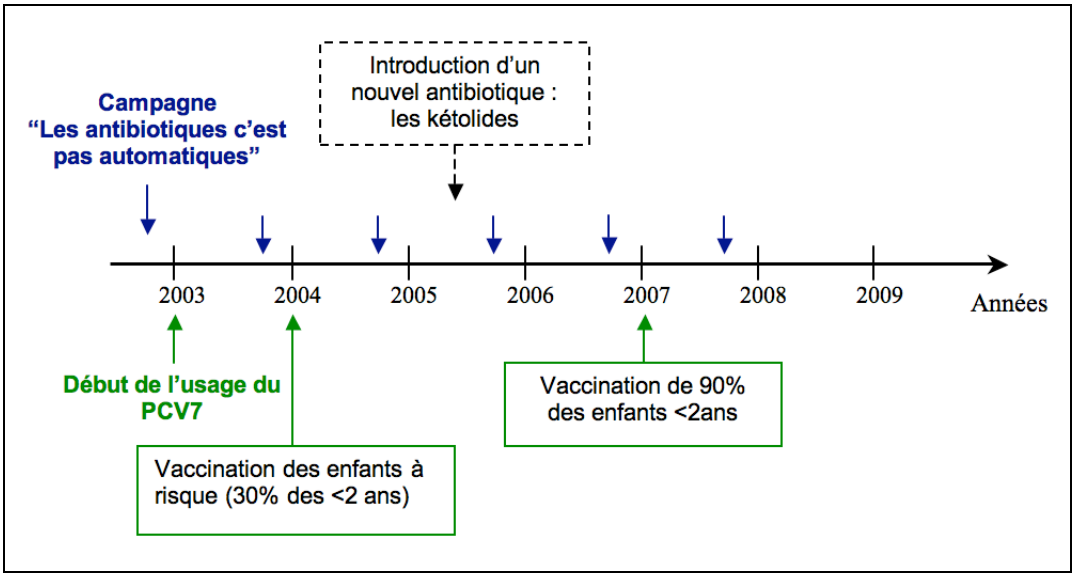


Figure 7. Mesures de santé publique mises en place dans la communauté en France depuis 2002 pour limiter la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques

En conséquence des modifications environnementales liées à ces mesures, les données de surveillance mettent en évidence une évolution nette de la distribution des sérotypes du pneumocoque dans les infections invasives. Chez l'enfant de moins de 2 ans, le CNRP enregistre une diminution significative des sérotypes vaccinaux, en majorité de sensibilité diminuée (passés de 66% en 2001 à 27% en 2006), ce qui correspondrait à un effet direct du PCV. L'émergence de souches de remplacement, comme le sérotype 19A de sensibilité diminuée aux β-lactamines, ou le sérotype 7F, sensible aux antibiotiques, est également rapportée.

Pourtant, en 2006, malgré les efforts portés sur le contrôle de la consommation antibiotique et la vaccination, et pour la première fois depuis 2003, les données du CNRP permettent d'observer que, chez l'enfant comme chez l'adulte, la proportion de souches non sensibles à la pénicilline n'a pas diminué.

Chapitre IV - Problématique de la thèse

L'ensemble des mesures de contrôle de la résistance (multi-exposition aux antibiotiques, vaccins, évolution de l'usage des antibiotiques) **prises simultanément rendent l'environnement complexe** et la dynamique d'évolution de l'écologie du pneumocoque difficile à anticiper. Dans ce cadre, la modélisation, qui permet de formaliser et de simuler des phénomènes, devient un outil déterminant pour étudier l'épidémiologie de la résistance du pneumocoque.

Anticiper l'impact de différentes politiques de santé publique sur la dynamique des infections bactériennes nécessite une meilleure compréhension de l'écologie bactérienne. Plus précisément, un certain nombre de questions doivent être soulevées.

Ces questions portent d'une part, sur les interactions entre les bactéries et leur environnement. En particulier, l'importance de l'environnement médicamenteux : quelles sont les conséquences de la multi-exposition aux antibiotiques et aux vaccins, en termes d'émergence et de sélection des souches résistantes et multi-résistantes dans les populations humaines ? Mais aussi leur environnement écologique : quelles sont les interactions des espèces bactériennes avec les autres micro-organismes présents dans l'environnement ? Existe-t-il des phénomènes de compétition ou de coopération au cours de la colonisation et l'infection?

D'autre part, les questions soulevées portent sur le coût de l'acquisition de la résistance pour les microorganismes. Les souches ayant subi des modifications génétiques et phénotypiques sont-elles plus ou moins épidémiques que les souches non-mutantes ? Existe-t-il des différences d'immunogénicité ou d'épidémicité ?

L'association des méthodes classiques d'épidémiologie et de la modélisation peut permettre d'apporter des éléments de réponse à ces questions.

Ce travail de modélisation en épidémiologie de la résistance porte sur la dynamique de *Streptococcus pneumoniae* (ou pneumocoque) dans la « communauté ». La modélisation y est utilisée pour le double intérêt qu'elle présente : **anticiper l'impact de la mise en place de mesures de santé publique et** formaliser afin d'apporter des éléments pour **une meilleure compréhension des phénomènes biologiques.**

Plus spécifiquement, les questions suivantes ont été explorées :
Que peut-on attendre de l'impact des mesures de santé publique mises en place ces dernières années, en termes d'évolution des taux de résistances et d'incidence des infections à pneumocoque ? Deux aspects sont traités en particulier : les conséquences de l'évolution de l'usage des antibiotiques sont étudiées dans le chapitre V et les effets de l'usage du vaccin conjugué et la possibilité d'un échappement au vaccin dans le chapitre VI.
Comment expliquer la dynamique d'incidence des méningites à pneumocoques ? Existe-il une interaction entre pneumocoque et infections virales et peut-on mettre en évidence coût en « fitness » associé à l'acquisition de la résistance bactérienne ? Ces questions sont abordées dans le chapitre VII.

Chapitre V - Modéliser pour mieux comprendre et prédire l'effet de l'exposition antibiotique sur l'évolution de la résistance.

V.1. Association entre résistance et consommation antibiotique

Il est aujourd'hui généralement accepté que la fréquence d'exposition à une molécule antibiotique dans une population est un facteur déterminant de l'émergence et de la sélection de souches résistantes à cette molécule dans cette population.

Du point de vue populationnel, l'association entre l'usage des antibiotiques et la résistance bactérienne a été mise en évidence dans plusieurs travaux (Baquero, 1995; Baquero et al., 1998 ; Bergman et al., 2006 ; Garcia-Rey et al., 2002). Les travaux de Goosens et al., Harbart et al. et la mise en place de réseaux de surveillance de la consommation antibiotique et de la résistance aux antibiotiques en Europe ont renforcé ces conclusions en observant que les pays européens les plus gros consommateurs d'antibiotiques rapportaient aussi les taux de résistances les plus élevés (Goossens et al., 2005; Harbarth et al., 2002). Les figures 8 et 9 en présentent une illustration. Si l'association entre l'exposition aux antibiotiques et les taux de résistance est désormais établie, la causalité est encore en débat.

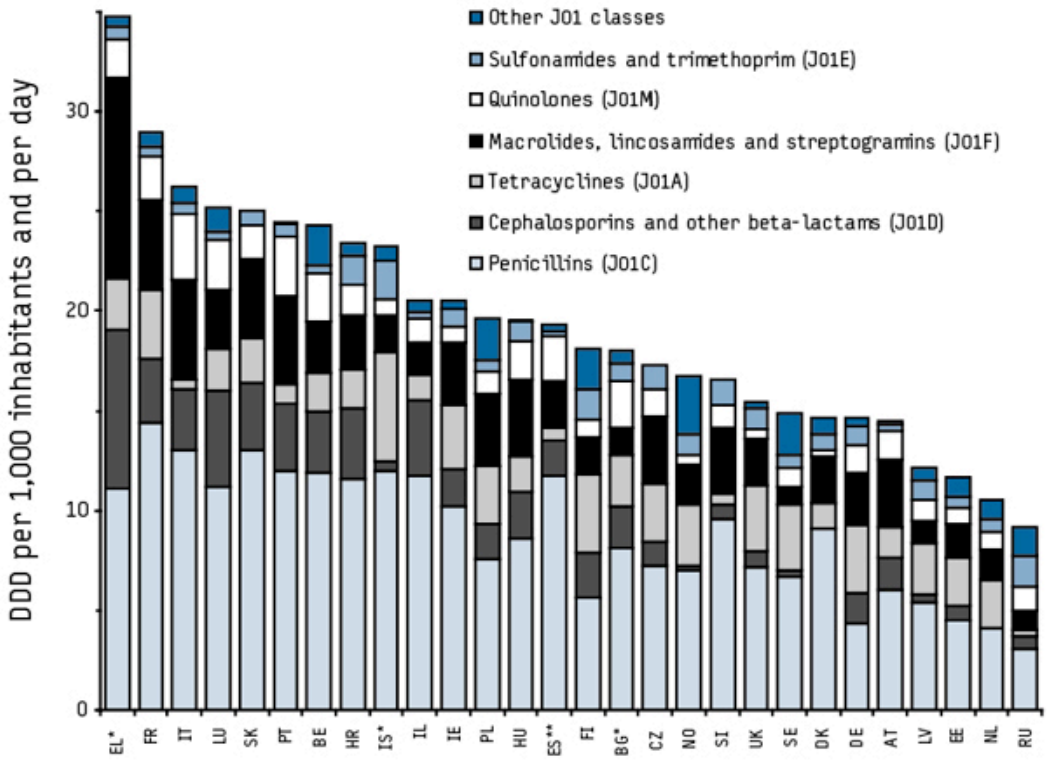


Figure 8. Quantité d'antibiotiques consommée dans 28 pays européens en 2005. La France (désignée ici par le signe 'FR') est le deuxième consommateur européen (Muller et al., 2007).

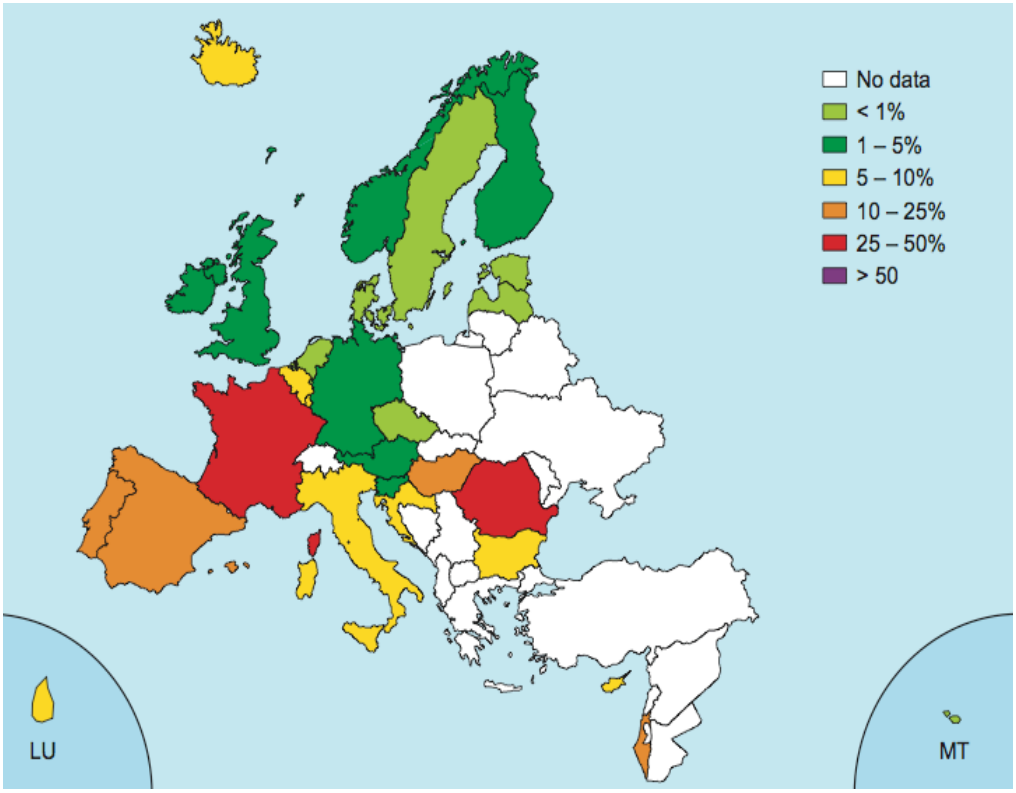


Figure 9. Proportion de souches isolées de S. pneumoniae présentant une résistance à la fois à l'érythromycine et aux pénicillines en 2005 dans les différents pays d'Europe. (Source : EARSS 2005)

Du point de vue de l'individu, des études épidémiologiques d'investigation et de modélisation ont testé l'hypothèse que l'exposition antibiotique influençait le risque de colonisation ou d'infection par des pneumocoques résistants aux antibiotiques (Guillemot et al., 1998; Lipsitch, 2001; Samore et al., 2006; Varon et al., 2000).
Des études ont montré que, en général, l'antibiotique ne provoque pas les transformations génétiques associées à l'émergence mais qu'il sélectionne les souches résistantes préexistantes (Baquero et al., 1998). Dans ce cadre, les notions de potentiel de sélection et de potentiel de mutation n'ont de sens que pour un trio « antibiotique - espèce bactérienne - mécanisme de résistance ». Des études *in vitro* ont étudié les potentiels de sélection de différents antibiotiques en fonction des mécanismes de résistance associés (Clark et al., 2007 ; Negri et al., 1994). Cependant, une des difficultés de ces approches *in vitro* est la prise en compte de l'hétérogénéité de la population bactérienne qui existe au sein des écosystèmes humains.

Ainsi, les mécanismes à l'origine de l'émergence et de la sélection des clones résistants sont complexes. Ils dépendent des interactions des antibiotiques avec le pathogène, l'hôte et la population (Levy et al., 2004).

V.2. Position du problème et plan du chapitre

À partir d'une analyse mathématique simple, nous examinons d'abord les facteurs qui pourraient jouer un rôle dans l'association entre exposition antibiotique et résistance bactérienne aux antibiotiques.

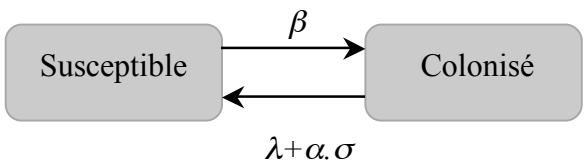
Deux questions sont ensuite traitées à partir de modèles mathématiques spécifiques. Dans un premier temps, nous étudions **l'influence des doses prescrites** sur la fréquence et le niveau de résistance du pneumocoque dans la communauté. Nous nous intéressons ensuite à la question de **l'innovation thérapeutique**. En particulier, nous étudions dans quelle mesure son utilisation peut affecter la diversité clonale de souches circulant dans les populations et influencer l'émergence et la diffusion des bactéries multi-résistantes.

V.3. Étude des variables à l'origine de la relation entre antibiotiques et résistances à partir d'un modèle populationnel simple

a. Modèle

Un modèle compartimental qui décrit la dynamique de colonisation des membres d'une population par une souche bactérienne est construit (Anderson et al., 1991). La population est répartie selon deux compartiments : les individus colonisés (effectif *Y*), et les individus non-colonisés ou susceptibles (effectif *X*). Les individus peuvent être exposés à un antibiotique, l'exposition antibiotique étant répartie de façon homogène au sein de la population.

Le schéma du modèle est le suivant :



On note β le taux de transmission pour la souche étudiée ; $1/\lambda$ la durée de colonisation par la souche; α le taux d'exposition aux antibiotiques ; et σ la fréquence de décolonisation sous exposition antibiotique (ou efficacité de l'antibiotique).

b. Équations

Le système est supposé fermé, c'est-à-dire que les naissances, les décès et les migrations ne sont pas prises en compte. On note x et y les proportions d'individus susceptibles et colonisés $x = \frac{X}{X+Y}$ et $y = \frac{Y}{X+Y}$. Ainsi, $x + y = 1$.

La dynamique du modèle est décrite par les équations différentielles suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -\beta xy + (\lambda + \alpha\sigma)y & (1) \\ \frac{dy}{dt} = \beta xy - (\lambda + \alpha\sigma)y & (2) \end{cases}$$

(1) peut être réécrite comme :

$$\frac{dx}{dt} = -\beta x(1-x) + (\lambda + \alpha\sigma)(1-x)$$

À l'équilibre :

$$\frac{dx}{dt} = \frac{dy}{dt} = 0 = y(\beta x - \lambda - \alpha\sigma)$$

Les états d'équilibre du système sont les suivants :

- $(x = 1, y = 0)$, cet état d'équilibre est dit trivial : le pathogène tend à disparaître dans la population.
- $\left(x = \frac{\lambda + \alpha\sigma}{\beta}, y = 1 - x\right)$, cet état d'équilibre est dit endémique : la prévalence du pathogène dans la population tend à se stabiliser vers une valeur non nulle.

c. Nombre de reproduction

Plaçons-nous dans l'état d'équilibre non-trivial endémique :

$$x = \frac{\lambda + \alpha\sigma}{\beta} = \frac{1}{R_0^{env}} \; ; \; R_0^{env} = \frac{\beta}{\lambda + \alpha\sigma}$$

Le paramètre R_0^{env} est le **nombre de reproduction basique dans l'environnement**, c'est la variable qui caractérise **l'épidémicité** de la souche dans l'environnement considéré (Anderson et al., 1991).

Si $R_0^{env} > 1$, la souche est épidémique et se maintient dans la population (pour devenir endémique). Plus R_0^{env} est grand, plus la souche est épidémique dans l'environnement.

Si $\alpha = 0$, l'exposition antibiotique est nulle dans la population et l'on a :

$$R_0^{env} = \frac{\beta}{\lambda} = R_0,$$

R_0 est le **nombre de reproduction basique,** ou R intrinsèque de la souche (Anderson et al., 1991). Il représente le nombre de cas secondaires générés par un premier cas dans une population totalement saine.

Si $\alpha > 0$, l'exposition antibiotique est non nulle. Dans ce cas, deux situations distinctes peuvent être considérées, en fonction du taux d'efficacité de l'antibiotique sur la décolonisation des souches σ :

Si $\sigma > 0$, on a alors $\alpha\sigma > 0$ et le nombre de reproduction dans l'environnement considéré ou R_0^{env} est plus faible que le R_0 intrinsèque de la souche :

$$\frac{\beta}{\lambda + \alpha\sigma} = R_0^{env} < R_0 = \frac{\beta}{\lambda} \qquad (3)$$

Ainsi, lorsque l'antibiotique élimine efficacement la souche, on parle alors de **souche sensible à l'antibiotique (S)**, la capacité épidémique de la souche est réduite par l'exposition antibiotique qui lui confère un désavantage dans l'environnement.

Si $\sigma \approx 0$, on a alors $\alpha\sigma \approx 0$ et le nombre de reproduction dans l'environnement considéré ou R_0^{env} est proche du R_0 intrinsèque de la souche :

$$\frac{\beta}{\lambda + \alpha.\sigma} = R_0^{env} \approx R_0 = \frac{\beta}{\lambda} \qquad (4)$$

Ainsi, lorsque **la souche est résistante (R)** ou de sensibilité diminuée à l'antibiotique, son épidémicité de la souche n'est pas affectée par l'exposition antibiotique.

On peut alors quantifier l'**impact de l'environnement médicamenteux sur l'épidémicité des souches**. Il consiste en une modification du R_0 naturel ou R intrinsèque de la souche (Figure 10):

$$R_0^{env} = \frac{\beta}{\lambda + \alpha.\sigma} = \frac{\beta}{\lambda} * \frac{1}{1 + \frac{\alpha.\sigma}{\lambda}} = R_0 * \frac{\lambda}{\lambda + \alpha.\sigma}$$

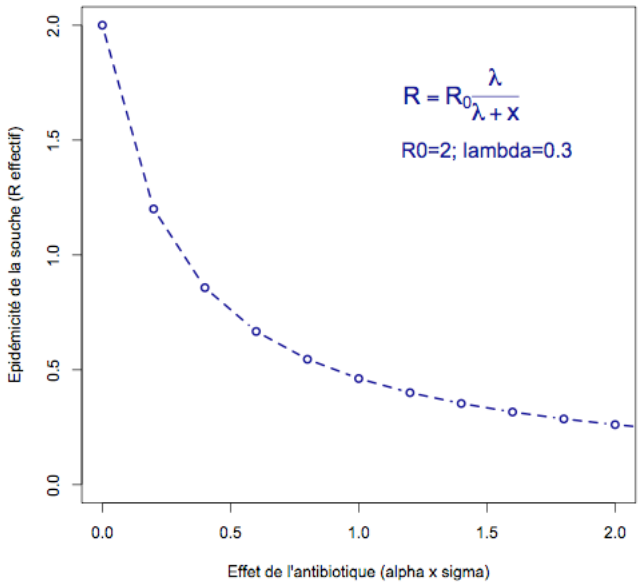


Figure 10. Valeurs prises par le nombre de reproduction de la souche en fonction de l'effet de l'exposition antibiotique. Les valeurs de R_0 et de λ sont fixées respectivement à 2 et 0.3.

Ainsi, ce modèle simple suffit à mettre en évidence l'importance du rôle de l'exposition antibiotique dans la dissémination des souches. Il faut souligner qu'ici, aucune compétition pour la colonisation de la niche écologique n'a été modélisée. Ainsi, dans un contexte sans

compétition, les souches R ne seraient pas avantagées par la présence d'antibiotiques, et les souches S seraient désavantagées[6].

Toujours dans un contexte sans compétition, intéressons-nous à l'ensemble des souches sensibles colonisant une population non exposée ou faiblement exposée. Dans une population très exposée, seule une partie de ces souches peut diffuser. Les souches persistantes sont celles dont le R_0 intrinsèque est suffisamment élevé pour que le R_0^{env} reste supérieur à 1 lorsque α est grand. On peut alors définir, pour une exposition antibiotique donnée, un seuil à partir duquel les souches sont compétitives et peuvent persister dans l'environnement :

$$R_0^{env} = \frac{\beta_s}{\lambda_s + \alpha.\sigma} \geq 1 \Rightarrow \beta_s^{seuil} \geq \lambda_s + \alpha.\sigma$$

Où λ_s et β_s sont les paramètres relatifs aux souches sensibles.

Pour un modèle sans compétition en supposant que les souches résistantes sont intrinsèquement moins épidémiques que les souches sensibles (diminution du « fitness » associée à la résistance), l'effet de l'exposition antibiotique sur les variations de R_0 peut être résumé par la figure 11.

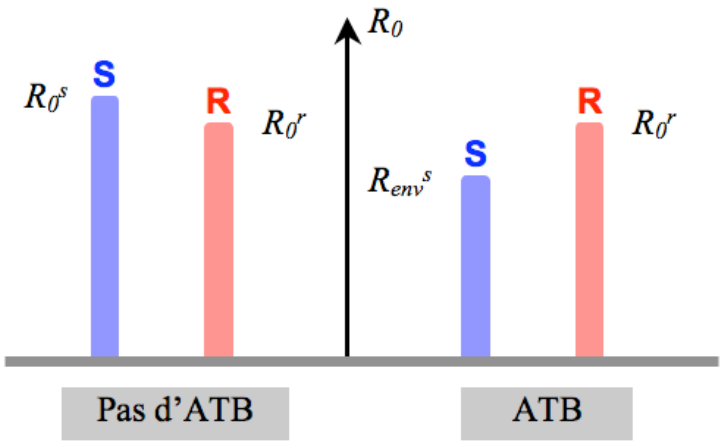


Figure 11. Épidémicité des souches S et R en fonction de l'exposition antibiotique, le terme ATB désignant l'exposition antibiotique.

[6] Si une compétition avait lieu, l'exposition antibiotique, en éliminant les souches S, libèrerait une partie de la niche et confèrerait alors un avantage aux souches R qui pourraient se développer.

d. Variables clés de l'association entre consommation antibiotique et résistance

La fréquence d'exposition, décrite par la variable α dans le modèle, joue ainsi un rôle prépondérant. Ainsi, la plupart des études épidémiologiques, des travaux d'investigation et de modélisation s'intéressant à la question du lien entre résistance et consommation antibiotique se sont concentrés sur cette variable de l'exposition antibiotique.

Cependant, l'analyse du modèle et les équations (3) et (4) montrent que **le taux de décolonisation σ** (qui représente **l'efficacité de l'antibiotique sur la décolonisation**) est un autre facteur important. L'efficacité de l'antibiotique dépend elle-même de plusieurs facteurs : la **dose d'antibiotique consommée**, **la durée d'exposition** au médicament et **les mécanismes de résistance** mis en jeu. Globalement, le triplet « pathogène - antibiotique (dose et fréquence) - mécanisme de résistance » est unique et il n'est pas souvent possible d'extrapoler ce qui se passe d'un triplet à un autre.

V.4. Modélisation de l'impact des doses prescrites sur la sélection des résistances

Sir Alexander Flemming, Penicillin, *Nobel Lecture, December 11, 1945* :

« The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant. Here is a hypothetical illustration. Mr. X. has a sore throat. He buys some penicillin and gives himself, not enough to kill the streptococci but enough to educate them to resist penicillin. He then infects his wife. Mrs. X gets pneumonia and is treated with penicillin. As the streptococci are now resistant to penicillin the treatment fails. Mrs. X dies. Who is primarily responsible for Mrs. X's death? Why Mr. X whose negligent use of penicillin changed the nature of the microbe?

Moral: **If you use penicillin, use enough.** »

a. Contexte

i) Augmenter les doses d'antibiotiques disponibles

Le contexte de faible innovation conduit aujourd'hui à repenser les recommandations concernant les prescriptions des antibiotiques disponibles. En 1945, Flemming alertait déjà sur le risque d'utiliser des doses faibles et recommandait d'utiliser « suffisamment » d'antibiotique. Jusqu'à présent, la plupart des recherches épidémiologiques se sont concentrées sur la question des fréquences de traitements et sur les volumes d'antibiotiques délivrés. À notre connaissance, peu de travaux ont étudié l'impact des doses d'antibiotiques sur l'épidémiologie du pneumocoque. Pourtant, certains auteurs considèrent l'augmentation des doses d'antibiotiques comme une solution qui permettrait de contourner les forts taux de résistance en communauté (Ball, 2007). La question de l'influence d'une modification du profil des doses prescrites dans la communauté sur la distribution des résistances et sur l'écologie des souches circulant dans la population doit donc être soulevée.

ii) Objectif

Dans la perspective d'une potentielle augmentation des doses, nous avons construit un modèle spécifique de la transmission de *S. pneumoniae* dans la communauté, permettant de prendre en compte les modes de prescription antibiotique (doses et fréquences d'exposition) afin de décrire au mieux la sélection des résistances. L'objectif est d'utiliser ce modèle pour explorer l'influence des doses dans la dynamique de diffusion des pneumocoques en fonction de leur sensibilité aux β-lactamines.

b. Le modèle

i) Description du modèle

Il s'agit d'un modèle compartimental de la colonisation et de la diffusion de *S. pneumoniae* dans la population générale. Ce modèle reproduit la sélection des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline sous une exposition de la population à une distribution de doses d'antibiotique de pénicilline. Il reproduit ainsi à la fois la transmission inter-individuelle dans la population et l'effet pharmacologique de la dose reçue au sein des hôtes (intra-hôte).
Les individus de la population sont répartis dans différents compartiments en fonction de leur statut de colonisation et de leur exposition antibiotique (Figure 12). Le niveau de CMI des souches ainsi que leur élimination en fonction de la dose d'antibiotique reçue sont modélisés spécifiquement.

Les flux entre les compartiments du modèle sont caractérisés par les variables d'entrée suivantes :

- **Les paramètres liés à l'hôte** : taux de natalité et de mortalité $(\mu_i)_{i=0,1}$;
- **Les paramètres liés au duo hôte/antibiotique** : fréquence d'exposition (α), variables décrivant la distribution de la dose (d), durée d'exposition ($1/\gamma$);
- **Les paramètres liés au duo bactérie/hôte** : durée de portage ($1/\lambda$), taux de transmission (β) ;
- **Les paramètres liés au duo bactérie/antibiotique** : dose efficace pour éliminer la bactérie (CMI m_i), probabilité d'observer un événement génétique aboutissant à la sélection d'une CMI plus élevée sous exposition antibiotique $(Pij)_{i=0..10\ ;\ j=0..10}$;

Les effectifs de chaque compartiment constituent les **variables de sortie**. À chaque unité de temps, il est alors possible de calculer la prévalence de la colonisation par pneumocoque dans la population ainsi que les taux de résistance.

ii) Équations du modèle

La dynamique des compartiments est décrite par le système d'équations différentielles suivant :

$$\frac{dx_{nc}}{dt} = \mu_0 - (\mu_1 + \alpha)x_{nc} + \gamma y_{nc} - \beta x_{nc}\sum_i (x_i + y_i) + \lambda \sum_i x_i$$

$$\frac{dy_{nc}}{dt} = +\alpha x_{nc} - (\mu_1 + \gamma)y_{nc} - \beta y_{nc}\sum_i (x_i + y_i) + \lambda \sum_i y_i + \sum_i P(d > m_i)y_i$$

pour $i \in [1,10]$:

$$\frac{dx_i}{dt} = -(\mu_1 + \alpha)x_i + \gamma y_i + \beta x_{nc}(x_i + y_i) - \lambda x_i$$

$$\frac{dy_i}{dt} = +\alpha x_i - (\mu_1 + \gamma)y_i + \beta y_{nc}(x_i + y_i) - \lambda y_i - P(d > m_i)y_i$$

Où X représentent les compartiments d'individus non exposés aux antibiotiques, Y les compartiments d'individus exposés aux antibiotiques et x et y les proportions associées. Les indices, pour x et y, désignent le niveau de colonisation: nc pour individus non-colonisés, et $i \in [1,10]$ décrivant les 10 niveaux de CMI m_i.

Enfin la variable d désigne la dose reçue, d est modélisée par une distribution de Weibull quasi symétrique : $d \approx W(l,k,\theta)$, avec l le paramètre d'échelle, k le paramètre de forme et θ le paramètre de localisation de la distribution correspondant à la dose minimale.

Les paramètres de la distribution sont estimés numériquement pour reproduire l'évolution de la distribution des CMI en France depuis l'introduction de la pénicilline dans les années 1950 jusqu`à 1993 (CNRP) (Geslin et al., 1997). Cette distribution est ensuite validée sur la période 1992-1997 (Geslin et al., 1997).

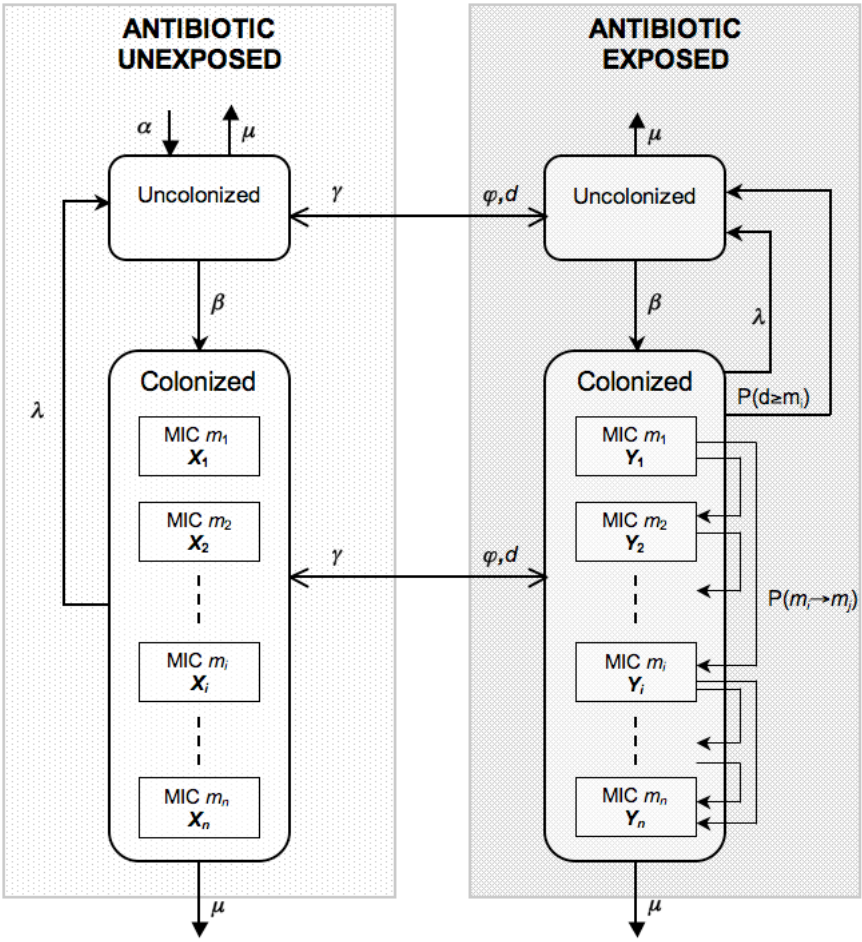


Figure 12. Description du modèle.

Les individus sont répartis dans les compartiments en fonction de leur exposition aux antibiotiques et de leur colonisation par des souches de différente sensibilité à la pénicilline (MIC).

iii) Simulations numériques

Les équations déterministes ont été programmées en C[7] et intégrées par la méthode d'approximation de Runge-Kutta (Press, 1992). Les effectifs de chaque compartiment sont calculés numériquement sur la période de simulation.

Le cardinal de la population (nombre d'individus) ainsi que la durée de simulation souhaitée (en semaines) sont également des variables d'entrée du modèle numérique.

Les simulations ont été réalisées sur une période de 50 ans avec une initialisation du modèle dans une situation où l'intégralité des souches de pneumocoque portées était sensible.

Une analyse de sensibilité du modèle a été réalisée afin d'étudier l'influence des variables liées

[7] Le C est un langage de programmation fonctionnelle de haut niveau

à l'exposition aux β-lactamines, sur la distribution des CMI :

- Fréquence de traitement,
- Paramètres de la distribution des doses de β-lactamines prescrites dans la population (en particulier la dose moyenne),
- Pour une même quantité globale d'antibiotiques consommés (quantité de DDD constante), l'impact de la dose et de la fréquence.

c. Principaux résultats

Les résultats des simulations confirment que la fréquence d'exposition aux antibiotiques (φ) a un fort impact sur la prévalence des souches non sensibles à la pénicilline au sein des individus colonisés. De fortes valeurs de φ augmentent la prévalence de la résistance.

Ils mettent également en évidence une influence forte de la distribution des doses à la fois sur la prévalence de la résistance et sur les niveaux de résistance des souches. En effet, le décalage de la distribution des doses vers de plus fortes valeurs a deux effets : une augmentation de la prévalence de souches sensibles parmi les porteurs et un décalage du pic de résistance vers des CMI plus élevées. Autrement dit, en prescrivant des doses plus élevées, la résistance devient moins fréquente mais plus forte.

Enfin, ces résultats suggèrent que la DDD est un indicateur trop synthétique de la consommation antibiotique pour permettre d'expliquer ou prédire, seul, l'évolution de CMI et des taux de résistance. En effet, une même quantité de DDD peut avoir pour origine des comportements de consommation antibiotique diamétralement différents : une forte dose prescrite en moyenne et un faible taux de prescriptions, ou de faibles doses en moyenne mais une forte exposition antibiotique de la population. Les résultats des simulations montrent que, pour une même quantité de DDD, des variations de la fréquence d'exposition et de la dose moyenne modifient considérablement la prévalence et la distribution des résistances.

Ainsi, augmenter les doses pour une même fréquence d'exposition antibiotique risquerait d'augmenter les niveaux de résistance des souches non sensibles à la pénicilline. Mais dans un même temps, ces traitements plus sélectifs pourraient peut-être limiter la prévalence des souches résistantes dans la population. Ces résultats soulignent la nécessité de prendre en compte l'influence des doses et de surveiller ce paramètre afin de prévenir un possible impact au niveau populationnel.

d. Discussion et perspectives

Ce travail a permis de combiner pour la première fois dans un même modèle la dimension épidémiologique de la résistance du pneumocoque et la dimension pharmacodynamique des doses. En effet dans le modèle, les doses caractérisent l'aptitude bactéricide de l'antibiotique en fonction de la sensibilité des souches. Le choix de la DDD et des différents facteurs qui la composent a été analysé qualitativement, fournissant ainsi un cadre théorique de discussion concernant l'usage de la DDD comme unité de référence.

Les résultats présentés pourraient expliquer en partie les différents taux et niveaux de résistance du pneumocoque en France et en l'Allemagne (Harbarth et al., 2002). En effet, en France, où les taux de résistance sont très supérieurs, l'exposition aux β-lactamines est plus fréquente et les doses prescrites sont souvent plus faibles qu'en Allemagne (Cars et al., 2001 ; Harbarth et al., 2002 ; Huchon et al., 1996).

Un certain nombre d'éléments concernant la structure du modèle peuvent être discutées. Ils portent d'une part sur **l'écologie de *S. pneumoniae***, et d'autre part sur **l'exposition aux antibiotiques** dans la population.
Du point de vue de la description de la colonisation par les pneumocoques sensibles et résistants, les résultats doivent être interprétés au regard de deux hypothèses principales. Premièrement, la possibilité que les **individus** soient **colonisés simultanément** par plusieurs souches de niveau de CMI différents n'a pas été modélisée. Deuxièmement, nous n'avons pas pris en compte de possible **coût en « fitness »** associé à l'acquisition de la résistance. Bien que ces deux aspects puissent jouer un rôle important sur la diffusion et la prévalence de la résistance dans la population, **ils ne devraient avoir qu'un rôle mineur dans la sélection des différentes CMI**. Ainsi, les prendre en compte **ne devrait pas modifier les résultats** présentés sur la sélection des CMI exercée par les doses prescrites.

Trois hypothèses simplificatrices du modèle concernant l'exposition antibiotique de la population peuvent être discutées.
Premièrement, **l'exposition antibiotique (fréquences et doses) est supposée constante** pendant les 50 années simulées. Bien que nous disposions de données concernant la consommation antibiotique en France depuis une dizaine d'années, des données plus anciennes ne sont pas disponibles. Dans ce cadre, simuler des scenarii dans lesquels l'exposition antibiotique évolue rendrait le message plus complexe. Les simulations réalisées dans le cadre

de ce travail ne doivent pas être considérées comme des prédictions mais plutôt comme une analyse de sensibilité théorique de l'impact des différents facteurs sur la prévalence de la résistance et sur les CMI. Il pourra néanmoins être intéressant de valider quantitativement ce modèle en simulant un comportement de prescriptions différent de celui de la France (en termes de fréquences de prescriptions et/ou de doses prescrites). Des données suédoises ou allemandes, portant à la fois sur la consommation antibiotique et les distributions de résistances, pourraient par exemple permettre une telle validation.

Deuxièmement, bien que l'épidémiologie du pneumocoque ne soit pas la même dans les populations d'enfants et d'adultes, **le modèle n'est pas structuré en fonction de l'age.** Il est vraisemblable que les prévalences, les fréquences de contacts infectants et les taux d'exposition antibiotique varient en fonction des sous-populations. **La prise en compte de ces différences dans le modèle aurait un impact sur la vitesse de sélection de la résistance** et pourrait peut-être modifier les prédictions concernant la prévalence des souches résistantes après 50 ans. De plus, les **doses reçues** peuvent également dépendre de l'âge. Dans le modèle, **l'hétérogénéité des doses reçues dans la population est décrite par une distribution de Weibull.** Le modèle ainsi construit permettait de **reproduire la dynamique de sélection des CMI entre 1993 et 1997** (Geslin et al., 1997). Néanmoins, si, dans un sous-groupe particulier comme les enfants, les individus sont exposés à des doses significativement plus élevées, prendre en compte cette hétérogénéité supplémentaire pourrait accélérer la sélection de souches de très forts niveaux de CMI chez les individus colonisés.

Enfin, le choix d'une **distribution de Weibull** pour décrire les doses peut être discuté. Différentes lois ont été testées (lois Normale, Lognormale et Gamma) et la forme finale de la loi ainsi que les paramètres qui la définissent ont été estimés numériquement afin de valider l'émergence et la diffusion de souches de différentes CMI entre 1950 et 1992. Cependant, cette distribution des doses n'a pas pu être validée à partir de données pharmacologiques. En pratique, les doses prescrites en communauté ainsi que les concentrations des antibiotiques dans les sérums au niveau intra-hôte restent peu connues et il n'y avait pas, à notre connaissance, de données disponibles (Drusano, 2004; Huchon et al., 1996). Néanmoins, certains travaux montrent que pour une même dose injectée, les concentrations dans les sérums sont variables en fonction des individus et qu'elles peuvent atteindre chez certains patients des concentrations très élevées (Jumbe et al., 2003). Un tel phénomène pourrait expliquer la sélection de souches de très forte CMI (4 ou 8mg/L) dans la communauté. En définitive, une validation de la distribution des doses nécessiterait une meilleure connaissance de la distribution des doses prescrites au niveau individuel et de la diversité d'assimilation du médicament au sein des hôtes.

Le modèle développé dans ce travail de recherche est spécifique au pneumocoque et à son mécanisme progressif d'acquisition de la résistance aux β-lactamines. Il devrait être possible de l'étendre à d'autres bactéries et antibiotiques (macrolides, quinolones) en adaptant sa structure aux spécificités biologiques du nouveau duo pathogène - antibiotique étudié.

e. Premier article

Ces résultats ont donné lieu à un article soumis en janvier 2009 dans la revue *Clinical Infectious Disease*.

L. Opatowski, J. Mandel, E. Varon, P-Y. Boëlle, L. Temime, D. Guillemot. Individual Dose Impact on Resistance Selection in the Community: A Mathematical Model of *Streptococcus pneumoniae* Dynamics and β-Lactams (soumis janvier 2009).

Antibiotic Dose Impact on Resistance Selection in the Community: A Mathematical Model of β-Lactams and *Streptococcus pneumoniae* Dynamics

Lulla Opatowski,[1,2] Jonas Mandel,[1] Emmanuelle Varon,[3] Pierre-Yves Boëlle,[4,5,6] Laura Temime,[7] Didier Guillemot [1,2,8,9]

[1]Institut Pasteur, Unité de Pharmacoépidémiologie et Maladies Infectieuses, Paris; [2]INSERM U 657, Paris; [3]Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Centre National de Référence des Pneumocoques, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris; [4]INSERM UMR S707, Paris; [5]Université Pierre et Marie Curie, UPMC-Paris 6, Paris; [6]Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris; [7]Chaire Hygiène & Sécurité, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris; [8]Université de Versailles–Saint-Quentin, Versailles; and [9]Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Unité de Santé Publique, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches, France

SHORT TITLE: Antibiotic dose-resistance model

WORD COUNTS:

Abstract: 199 words

Text: 2673 words

KEYWORDS: Modeling, Antibiotic-dose, Resistance, Pneumococcus, DDD

RUNNING HEAD: Individual β-lactam dose–resistance model

CORRESPONDING AUTHOR:

Lulla Opatowski, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases Unit, Institut Pasteur/INSERM U657, 25–28, rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cedex 15, France, Tel: (+33) 1 44 38 91 38, Fax: (+33) 1 45 68 82 04, email: lopatows@pasteur.fr

ABSTRACT

Background. *Streptococcus pneumoniae* is a major pathogen in the community presenting high resistance rates to available antibiotics. To prevent antibiotic failure caused by highly resistant bacteria, increasing the prescribed antibiotic dose has recently been suggested.

Methods. To assess the influence of β-lactam prescribed doses on resistance emergence, a mathematical model was constructed, combining *S. pneumoniae* pharmaco- and population-dynamic approaches. Received-dose heterogeneity in the population was specifically modelled. Simulations over a 50-year period were run to test the effects of dose-distribution and antibiotic-exposure–frequency changes on community resistance patterns, as well as the accuracy of defined daily dose as a predictor of resistance.

Results. After 50 years, the dose-distribution shift to higher doses had two paradoxical effects: while the prevalence of resistant strains dropped, these were comparatively more resistant as evidenced by larger minimum inhibitory concentrations. By keeping the volume of antibiotics constant in the population, different patterns of use could lead to markedly different resistance distribution and prevalence.

Conclusions. Our results suggest that pneumococcal resistance patterns in the community are strongly related to individual received doses; increasing them should magnify resistance levels in the community. Surveillance networks are therefore encouraged to collect both daily antibiotic-exposure frequencies and individual prescribed doses.

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae is a major pathogen in the community, responsible for approximately 3 million deaths per year worldwide [1]. Its resistance to β-lactams has become an international public health problem [2, 3]. Antibiotic exposure has been shown to be the main driving force behind the emergence and selection of antibiotic resistant *S. pneumoniae* [4]. While antibacterial innovation remains dismally weak [5, 6], policies to slow down antibiotic-resistant–pneumococci dissemination or to limit the incidence of infections due to these bacteria in the community have been initiated. For example, the multivalent pneumococcal conjugate vaccine was introduced in 2002 and recommended for young children in several countries [7], and guidelines to reduce antibiotic consumption were applied in different countries [6, 8, 9].

Increasing doses and decreasing treatment duration, in particular for amoxicillin, was also proposed to both avoid treatment failures in infections caused by high-level resistant bacteria and control resistant bugs dissemination [5, 10, 11]. Pharmacokinetic–pharmacodynamic studies support that dose patterns may impact resistance selection or bacterial eradication [12-14]. Although assessed at the individual level in clinical studies [15], the possible impact of such strategies on the dissemination of resistant *S. pneumoniae* has never been challenged at the population level.

In this study, we assess the impact of β-lactam–exposure frequencies and dose on β-lactam–susceptibility patterns of *S. pneumoniae* in the community, using a mathematical model that combines pharmaco- and population-dynamic approaches. While defined daily dose (DDD) is used as an international standard unit in antibiotic consumption monitoring systems [9, 16, 17], we also explore herein whether this unit is an accurate indicator to describe β-lactam–use from the perspective of *S. pneumoniae* β-lactam resistance.

METHODS

Modeling

The compartmental model developed herein reproduces the dynamics of pneumococcal carriage and resistance in a community exposed to a distribution of β-lactam doses. It is based on a previously described model [18], and takes into account β-lactam exposure and relevant parameters chosen from the literature (table 1).

To reproduce the selection and spread of resistant bacteria in the community through interindividual transmission of *S. pneumoniae* strains, the population was divided into several groups or compartments, according to colonization status and antibiotic exposure (figure 1). Uncolonized

individuals could become colonized at a rate β through contact with colonized individuals independently of antibiotic exposure or antibiotic resistance of colonizing strains. We assumed a mean 20% pneumococcal carriage in the population [19] and adjusted β at endemic equilibrium to reproduce this carriage frequency ($\beta = 0.292$ per week). Independently of their carriage status, individuals could be exposed to a distribution of β-lactam doses at frequency φ, with antibiotic exposure taken to last an average of 8 days [20].

β-Lactam resistance. At the bacterial level, several successive genetic events lead to progressively decrease pneumococcal β-lactam-susceptibility [21]. Resistance levels were characterized by the minimum inhibitory concentration (MIC) [18]. Ten levels of *S. pneumoniae* penicillin-susceptibility, corresponding to increasing MICs, were modeled (0.06, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32) with MICs for susceptible, intermediate and resistant strains corresponding, respectively, to ≤0.06, >0.06 but ≤1, and >1 mg/mL. Intermediate and resistant levels together defined nonsusceptible.

The emergence of nonsusceptible strains with higher MICs, as a consequence of successive genetic events, was explicitly modeled. We assumed that they could arise in every colonized individual, throughout colonization. The probability of a genetic event leading to a MIC increase from one level to another was taken to be inversely proportional to the MIC difference between the two levels. For example, the MIC-switch rate from 0.064 to 0.125 was twice that from MIC 0.125 to 0.25. p denotes the probability that strains colonizing an individual mutated from the susceptible level to the lowest nonsusceptible level: $p = P(0.064 \rightarrow 0.125)$. MIC is measured in a log scale. Subsequently, we assumed that $P(0.125 \rightarrow 0.25) = p/2$, $P(0.25 \rightarrow 0.5) = p/4$, etc. The matrix of mutation probabilities $P(i \rightarrow j)$ is given in table 2. Assuming a mean antibiotic-exposure frequency φ of 1 prescription every 3 years from penicillin introduction in 1950 to 1993 ($\varphi = 0.33$ prescription per year), the first level mutation rate p was set to fit historical data on the emergence of *S. pneumoniae* resistance during that period ($p = 2 \times 10^{-5}$).

Dose distribution. The blood concentration of a given β-lactam was considered to be heterogeneous among individuals in the population, due to varying dose recommendations or individual physiological characteristics such as weight [22]. In the model, received doses were rescaled to be comparable with MIC and measured in mg/L, meaning that doses could be assimilated to in-vivo blood antibiotic concentration throughout treatment. We hypothesized that β-lactam doses received by individuals were distributed according to a Weibull distribution, $W(l, k, \theta)$ with l being the scale parameter, k the shape parameter and θ the location parameter, corresponding to the minimum dose concentration in exposed patients (figure 2*A*). Therefore, for an individual colonized with a strain showing β-lactam MIC m_i, and exposed to this antibiotic, an effective dose d was defined as $d \geq m_i$. The parameters of the Weibull distribution were calibrated so that simulations fit resistance emergence and selection during the 1950–1993 period (by minimizing least square) and validated on the 1993–1997

period [23]. Changing the value of θ (location parameter) increased or decreased the mean dose distribution value but had no effect on standard deviation (SD) (figure 2*B*).

At the population level, for each group Y_i of individuals carrying pneumococcal strains with MIC m_i, the probability of antibiotic exposure eradicating carriage was: $P[d \geq m_i \mid d \sim W(l, k, \theta)]$ (figure 2*A*).

Decolonization. Decolonization could be either natural or antibiotic induced, provided that the prescribed dose exceeded the MIC of carried pneumococcal strains. The antibiotic could be effective against colonization after one week of exposure. In the absence of antibiotic exposure, clearance of carriage in colonized individuals took an average of 4 weeks ($1/\lambda$) [19, 24].

Simulations

From an initial setting in which all pneumococcal strains were β-lactam susceptible, we simulated the effects of different antibiotic-dose distributions on the MIC pattern in the population over 50 years. First, we tested the impact of antibiotic-exposure frequency, by increasing φ from no prescription ($\varphi = 0$ prescription/year) to 1 prescription every 15 months ($\varphi = 0.8$ prescription/year), for a fixed dose distribution. Second, we analyzed the effect of varying the mean β-lactam dose with a constant antibiotic-exposure frequency ($\varphi = 0.33$ prescription/year). By varying θ from 0 to 0.8. When θ increased, the dose distribution was shifted to higher values and the mean dose received in the population increased (figure 2*B*).

Last, we investigated the effect of changing dose and antibiotic frequency for a constant amount of DDD [16]. For given year, population and antibiotic, the number of DDDs (N_{DDD}) represents the global amount of antibiotics (in DDD) consumed during the year per individual in this population. For a given year and country, it is the sum of all days of treatments multiplied by the daily dose received, divided by the size of the populations. Thus, at constant treatment duration, the overall DDD amount N_{DDD} is proportional to the product of the mean β-lactam–exposure frequency times the mean prescribed dose *d*.

$$N_{DDD} \propto d_{mean} \times \varphi$$

Therefore, we defined $i_{ddd} = d_{mean} \times \varphi$ as the indicator of the overall DDD amount in the model. For a fixed DDD indicator, we tested the impact of increasing the antibiotic-exposure frequency and decreasing dose, or inversely increasing dose and decreasing frequency, on the distribution of resistances after 50 years.

RESULTS

The calibrated dose distribution to reach the 1993 distribution of pneumococcal resistance [23] (fitting not detailed here) was W(l = 0.43, k = 2, θ = 0.4), yielding respective mean and SD of doses as follows: d_{mean} = E[d] = $\theta + l \times \Gamma(1 + 1/k)$ = 0.78 mg/L and SD = $\sigma[d] = l^2 \times \Gamma(1 + 2/k) - (E[d] - \theta)^2$ = 0.039, with Γ the Gamma function.

Antibiotic frequency was set at 0.33 prescriptions per year. Starting from an initial situation in which all strains were susceptible, we simulated the model over 50 years, using different dose distributions and antibiotic-exposure frequencies.

Impact of antibiotic frequency. When the antibiotic-exposure was infrequent in the population ($\varphi \leq 0.2$ prescription/year), emerged resistance was not selected over the 50 years of simulation, leaving the great majority of colonizing strains susceptible (figure 3*A*). With increasing antibiotic-exposure frequencies, selection of nonsusceptible strains was more common and the shape of the MIC distribution changed, corresponding to the antibiotic-driven selection of nonsusceptible strains. The prevalence of nonsusceptible strains increased with antibiotic-prescription frequency: for an average φ = 0.33 prescription/year, 35% of the strains were nonsusceptible after 50 years, whereas for an average of 1 prescription every 2 years that prevalence exceeded 90%.

Impact of dose distribution. The dose-distribution shift to higher doses had two noticeable effects: first, when doses increased, the percentage of susceptible strains was higher and, second, the peak of the distribution of resistant strain susceptibilities shifted to higher MIC values (figure 3*B*). For the lowest doses (θ = 0 and d_{mean} = 0.38 mg/L), the prevalence of nonsusceptible strains could exceed 70%, with a MIC peak around 1 mg/L; for intermediate doses (θ = 0.4 and d_{mean} = 0.78 mg/L), that prevalence exceeded 45%, with a MIC peak spanning around 1–2 mg/L; and lastly, for high doses (θ = 0.8 and d_{mean} = 1.18 mg/L), prevalence exceeded 37% with a MIC of 2 mg/L.

DDD, antibiotic frequency and dose. Three different combinations of antibiotic-exposure frequency and mean dose were computed for a constant DDD (figure 4). The prevalence of nonsusceptible strains among carriers and the distributions of strains MICs among strains changed markedly according to these combinations despite the constant overall DDD. As previously, low dose and high frequency led to the selection of low-level nonsusceptible strains after 50 years (100% nonsusceptible strains), while high dose combined with low frequency led to an infrequent selection of highly resistant strains (<10% of nonsusceptible strains).

DISCUSSION

The results of this simulation study strongly suggest that *S. pneumoniae* susceptibility levels are influenced by β-lactam dose: the higher the dose, the higher the penicillin MIC and the lower the resistance rate. This finding might be considered as a paradox: increasing dose, at constant frequency, magnifies the resistance level of nonsusceptible strains but also reduces resistance prevalence.

These findings are consistent with the results of in-vitro studies, which suggested that resistant-strain selection could be driven by antibiotic concentrations and introduced the notion of a "selective window" characterized by dose as an epidemiological concept [25, 26]. As in other studies [18, 27], treatment frequency was also found to be a major factor: higher frequencies accelerated resistant-strain selection. In the simulations, colonization rates were mostly determined by prescription frequencies and not very sensitive to dose distribution parameters.

These results might contribute to understanding the origin of the different pneumococcal resistance patterns across countries observed by Harbarth et al. [28] and Huchon et al. [29]. In 1998, the rate of nonsusceptible pneumococci exceeded 50% in France, as opposed to <10% in Germany. Comparing France with Germany in terms of patterns of outpatient antibiotic consumption, the authors showed that, first antibiotic-prescription rates differed: the total DDD of all β-lactam antibiotics per 1000 inhabitants was >4 times higher in France (23.6) than in Germany (5.2) [28, 30]. Second, penicillin agents were usually prescribed at higher doses in Germany (>3 $g.day^{-1}$ for more than 30% of the patients) [29], whereas French patients were frequently underdosed compared to clinical recommendations (87% received dosage <3 $g.day^{-1}$) [20, 29, 31]. As suggested here, higher frequencies of antibiotic prescriptions and lower doses should confer stronger advantage to nonsusceptible strains at individual level and lead to higher rates of resistance in the community.

The defined daily dose (DDD) is an international standard for drug-utilization studies recommended by the World Health Organization since 1981 [16, 17]. Although DDD was shown to be correlated with antibiotic resistance of *S. pneumoniae* [9], it was also shown not to reflect the recommended or prescribed daily dose, giving only rough estimates of overall consumption [16]. As antibiotic-consumption surveillance has mainly been motivated by the rapid rise of bacterial resistance rates [9], we investigated the impact of antibiotic-exposure frequencies and dose on antibiotic-resistance selection. We demonstrated that, for a fixed DDD, the choice of antibiotic-exposure frequency or mean dose is determinant for the distribution of resistances after 50 years. It suggests that DDD does not provide an accurate description of antibiotic use to study the association between β-lactam consumption and *S. pneumoniae* β-lactam–resistance rates.

Several assumptions and simplifications regarding the diversity of *S. pneumoniae* ecology used to build the model can be discussed. The results presented should be interpreted in the context of the following 3 limitations. First, the possibility of colonization with (and transmission of) several strains having different resistance patterns was not explored. Second, we did not consider any fitness cost associated with resistance acquisition. All MIC strains had the same transmission rate and carriage duration. It has been suggested that resistance acquisition could incur a fitness cost and that resistant strains could be less epidemic than susceptible strains [32, 33]. To date, biological evidence of this possibility at the human level is lacking. Third, children and adults were not differentiated in the model. It is well-known that children and adults have different contact patterns [34, 35], colonization rates [19], antibiotic prescription rates and probably antibiotic received doses [8]. Herein, dose distributions were taken into account and the resulting shape of the MIC distribution was consistent with observed data [23]. Nevertheless, if children were exposed to considerably higher doses, because they represent a population subgroup highly exposed to antibiotics, the selection of highly resistant strains could be accelerated.

Antibiotic dose distribution modeling can also been discussed. Prescribed antibiotic dose depends on the patient's age, weight and infection severity. Moreover, even for similar received doses and body weights, inter-patient variability in intra-host drug concentration has been observed [22, 36]. We hypothesized that the β-lactam doses received by exposed individuals were distributed similarly to body weights in the population and chose a Weibull distribution [36, 37]. As demonstrated previously, doses could have a strong impact on the MIC distribution after prolonged exposure. Among several probability laws tested, the dose distribution was set to fit the 1993 non-susceptible pneumococci patterns [23], hypothesizing that all *S. pneumoniae* strains had been susceptible when penicillin was first used in human medicine. Actually, the dose-distribution pattern prescriptions in the community remains largely unknown [29], like the distributions of intra-host drug concentration. For a fixed prescribed dose, the concentration distribution among patients has been studied before [22, 36]. The shape of our dose distribution was consistent with the results of Jumbe et al. [36]. Nevertheless, they showed that the distribution could reach, although rarely, very high concentrations [36], that could be responsible for the selection of strains with very high MIC (4 or 8 mg/L). This phenomenon were not modeled herein, nor the intra-host evolution of concentrations over time. In the future, dose distribution should be improved by a better knowledge of individual prescribed dose and between-host diversity.

Our approach, albeit specific to *S. pneumoniae* and β-lactam–nonsusceptibility, could be extended to other bacteria and drug systems in which resistance levels are associated with successive

genetic events. For example, it could be adapted to *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* or *Escherichia coli* resistance to fluoroquinolones.

Over the past decade, several studies assessed the impact of antibiotic exposure on resistance, in terms of exposure frequency and total antibiotic consumption [9, 11, 27, 38]. However, the dosing regimen has been somewhat neglected [12, 39]. Our results suggest that treatment recommendations to increase doses might lead to higher *S. pneumoniae* β-lactam MICs but lower resistance rates. Controlling the spread of these highly resistant strains requires continuing efforts to reduce antibiotic-prescription frequencies in the community. Should frequencies remain high, increasing the dose pits individual against the community [40]. In addition, antibiotic monitoring should not be limited to collecting data in DDD units but should combine daily antibiotic-treatment frequency with antibiotic-dose follow-up.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Claude Carbon for helpful comments.
Part of this work was supported by a Sanofi-Aventis funding.

REFERENCES

1. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). 2007 Annual Report. **2008**. Available at: http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/.

2. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med **2004**; 10:S122-9.

3. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. Am J Public Health **2000**; 90:223-9.

4. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, et al. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis **2002**; 8:278-82.

5. Ball P. Conclusions: the future of antimicrobial therapy - Augmentin and beyond. Int J Antimicrob Agents **2007**; 30:S139-41.

6. Taubes G. The bacteria fight back. Science **2008**; 321:356-61.

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of pneumococcal conjugate vaccine. MMWR **2004**; 53:177-8.

8. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, et al. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2000-2007 (in review).

9. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet **2005**; 365:579-87.

10. Nicolau DP. Bugs versus drugs: what is the pharmacist's challenge? Am J Health Syst Pharm **2008**; 65:S2-3.

11. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. JAMA **1998**; 279:365-70.

12. Olofsson SK, Cars O. Optimizing drug exposure to minimize selection of antibiotic resistance. Clin Infect Dis **2007**; 45:S129-36.

13. Mattoes HM, Kuti JL, Drusano GL, Nicolau DP. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. Clin Ther **2004**; 26:1187-98.

14. Drusano GL, Johnson DE, Rosen M, Standiford HC. Pharmacodynamics of a fluoroquinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of Pseudomonas sepsis. Antimicrob Agents Chemother **1993**; 37:483-90.

15. Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. JAMA **2001**; 286:49-56.

16. World Health Organization (WHO) Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. About the ATC/DDD system. **2008**. Available at: http://www.whocc.no/atcddd. Accessed 14 August 2008.

17. Muller A, Coenen S, Monnet DL, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe, 1998-2005. Euro Surveill **2007**; 12:E071011 1.

18. Temime L, Boelle PY, Courvalin P, Guillemot D. Bacterial resistance to penicillin G by decreased affinity of penicillin-binding proteins: a mathematical model. Emerg Infect Dis **2003**; 9:411-7.

19. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. Clin Infect Dis **2004**; 38:632-9.

20. Guillemot D, Carbon C, Vauzelle-Kervroedan F, et al. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians. J Clin Epidemiol **1998**; 51:61-8.

21. Tomasz A. Streptococcus pneumoniae : modecular biology & mechanisms of disease. **2000**; Larchmont, NY: Mary Ann Liebert, Inc., 2000.

22. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. Nat Rev Microbiol **2004**; 2:289-300.

23. Geslin P, Fremaux A, Sissia G, Spicq C, Aberrane S. Centre National de Référence des Pneumocoques, Rapport d'activité 1992-1997. **1997**. Available at: http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr.

24. Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, et al. Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. Clin Infect Dis **1997**; 25:1113-7.

25. Negri MC, Lipsitch M, Blazquez J, Levin BR, Baquero F. Concentration-dependent selection of small phenotypic differences in TEM beta-lactamase-mediated antibiotic resistance. Antimicrob Agents Chemother **2000**; 44:2485-91.

26. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. Clin Infect Dis **2001**; 33:S147-56.

27. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. Proc Natl Acad Sci USA **1999**; 96:1152-6.

28. Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. Emerg Infect Dis **2002**; 8:1460-7.

29. Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. Eur Respir J **1996**; 9:1590-5.

30. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet **2001**; 357:1851-3.

31. Woodhead M, Gialdroni Grassi G, Huchon GJ, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T. Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community: a European survey. Eur Respir J **1996**; 9:1596-600.

32. Andersson DI. The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions? Curr Opin Microbiol **2006**; 9:461-5.

33. Trzcinski K, Thompson CM, Gilbey AM, Dowson CG, Lipsitch M. Incremental increase in fitness cost with increased beta -lactam resistance in pneumococci evaluated by competition in an infant rat nasal colonization model. J Infect Dis **2006**; 193:1296-303.

34. Melegaro A, Gay NJ, Medley GF. Estimating the transmission parameters of pneumococcal carriage in households. Epidemiol Infect **2004**; 132:433-41.

35. Mossong J, Hens N, Jit M, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. PLoS Med **2008**; 5:e74.

36. Jumbe N, Louie A, Leary R, et al. Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. J Clin Invest **2003**; 112:275-85.

37. Mizrahi A, Mizrahi A. Taille poids surpoids obésité. **2006**. Available at: http://argses.free.fr/textes/42_obesite_tpsof.pdf.

38. Lipsitch M. Measuring and interpreting associations between antibiotic use and penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis **2001**; 32:1044-54.

39. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. Clin Infect Dis **2003**; 36:S42-50.

40. Foster KR, Grundmann H. Do we need to put society first? The potential for tragedy in antimicrobial resistance. PLoS Med **2006**; 3:e29.

TABLES

Table 1. List of model parameters and their values.

Parameter (at MIC m_i and dose d)	Variable	Mean value	Reference(s)
Birth rate	μ_0	0.000250 week^{-1}	
Death rate	μ_1	0.000250 week^{-1}	
Infectious contact rate between individuals	β	0.292 week^{-1}person^{-1}	
Duration of colonization	$1/\lambda$	30 days	[19, 24, 34]
Antibiotic-exposure frequency	φ	0.33 year^{-1}	
Antibiotic-exposure duration	$1/\gamma$	8 days	[20]
Probability of treatment achieving decolonization	$P(d \geq m_i)$	$\{P(d \geq m_i), d \sim W(l, k, \theta), m_i \text{ MIC}\}$	[22]
Probability of MIC level increasing for strains	$P(i \rightarrow j)$	Values in table 2	

Table 2. Probability of MIC increasing every week in exposed individuals.

Initial MIC	Probability of a final MIC of									
	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
0.0625	1– (…)	p[a]	$p/4$	$p/16$	$p/64$	$p/256$	0	0	0	0
0.125		1 – (…)	$p/2$	$p/8$	$p/32$	$p/128$	0	0	0	0
0.25			1– (…)	$p/4$	$p/16$	$p/64$	$p/256$	0	0	0
0.5				1– (…)	$p/8$	$p/32$	$p/128$	0	0	0
1					1– (…)	$p/16$	$p/64$	$p/256$	0	0
2						1– (…)	$p/32$	$p/128$	0	0
4							1– (…)	$p/64$	$p/256$	0
8								1–$p/128$	$p/128$	0
16									1–$p/256$	$p/256$
32										1

[a]p is the probability that strains colonizing an individual will mutate from a susceptible level to the lowest nonsusceptible level: p = P(0.064→0.125). Because MIC is measured on a log scale, we supposed that P(0.125→0.25) = $p/2$, P(0.25→0.5) = $p/4$ and so on. p was fixed to fit historical data of the emergence of *S. pneumoniae* resistance between the introduction of penicillin in the 1950's and 1993 ($p = 2\times10^{-5}$).

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Model structure outline. The population was divided into several groups or compartments, according to *S. pneumoniae* colonization (rows) and antibiotic exposure (columns). Uncolonized individuals could become colonized at rate β per contact with colonized individuals (X_i and Y_i) independently of antibiotic exposure or antibiotic resistance of colonizing strains. Independently of their carriage status, individuals could be exposed during an average time $1/\gamma$ to a distribution of β-lactam doses at frequency φ. Decolonization could result either from natural immunity (after average time $1/\lambda$) or antibiotic exposure, provided the prescribed dose exceeded the MIC of carried pneumococcal strains. For each group Y_i of carriers of strains with MIC m_i, the probability of β-lactam exposure clearing carriage was $P(d \geq m_i)$. Finally, resistance emerged or MIC increased from m_i to m_j only in antibiotic-exposed individuals with increasing MIC rate $P(i \rightarrow j)$.

Figure 2. Simulated dose distributions. *A*, In the model, antibiotic dose (d) followed a $W(l, k, \theta)$ distribution, with l being the scale, k the shape and θ the location of the d distribution. At the population level, for each group Y_i of individuals carrying pneumococcal strains with MIC m_i, the probability of β-lactam clearing carriage was $P(d \geq m_i \mid d \sim W(l, k, \theta))$. *B*, In simulations dose-exposure distribution changed by shifting the $W(0.43, 2, \theta)$ distribution to the right, with θ ranging from 0 to 1. Therefore, mean dose varied with θ: $d_{mean} = E[d] = \theta + l \times \Gamma\left(1 + \frac{1}{k}\right)$, while variance and shape were not affected: $SD = \sigma[d] = l^2 \times \Gamma\left(1 + \frac{2}{k}\right) - \left(E[d] - \theta\right)^2$.

Figure 3. Impact over 50 years of changes in antibiotic-exposure frequency and dose distribution (mean and variance) on the susceptibility patterns of pneumococci. Starting with only susceptible strains, simulations were performed and prevalences of all nonsusceptibility levels among carriers after 50 years were drawn as a function of specific parameters. *A,* Impact of antibiotic exposure frequency. The prevalence of nonsusceptible strains among carriers is depicted as a function of the resistance level (MIC) and antibiotic-exposure frequency, φ. Dose distribution was fixed ($W(l = 0.43, k = 2, \theta = 0.4)$) and antibiotic-exposure frequency in the community varied from 0 to 0.8 prescriptions/year. When φ increased, more nonsusceptible strains were selected and a second MIC-distribution peak appeared. Nonsusceptible strains MIC, represented by the peak apex, increased with φ: for an average frequency of 1 prescription every 3 years, the nonsusceptible strain prevalence after 50 years was 35%, whereas for an average 1 prescription every 2 years, it was >90%.

B, Dose (d) impact. For a fixed φ = 0.33 prescriptions/year, dose-distribution changes were characterized by θ, location of the Weibull distribution, corresponding to the lowest dose received in

the population. Nonsusceptible strain prevalence among carriers is depicted as a function of the resistance level (MIC) (left), and overall (right), for 3 dose distributions θ = 0, 0.4 or 0.8, corresponding, respectively to low, medium and high doses (d_{mean}= 0.38, 0.78, 1.18 mg/L). For the lowest, intermediate and high doses, respectively, nonsusceptible strain prevalence could exceed 70%, with a MIC distribution peak around 1 mg/L; exceed 45%, with a MIC peak spanning 1–2 mg/L; and exceed 37%, with a MIC around 2 mg/L.

Figure 4. Simulation for a fixed defined daily dose (DDD). The DDD indicator (i_{ddd}) was set at $i_{ddd} = \varphi^0 \times d^0_{mean}$ = 0.33 × 0.78 = 0.26. Starting with all strains being susceptible, 50-year simulations were computed for 3 different antibiotic-exposure frequencies φ and mean doses d_{mean} combinations for which $\varphi \times d_{mean} = i_{ddd}$ = constant. Nonsusceptible strain prevalence among carriers is depicted as a function of the resistance level (MIC) for each simulation combination. For these graphs, the parameters sets {φ (prescriptions/year),θ (mg/L)} were, from top to bottom, {0.53, 0.1}, {0.33, 0.4} and {0.25, 0.65}.

Figure 1. Model structure outline.

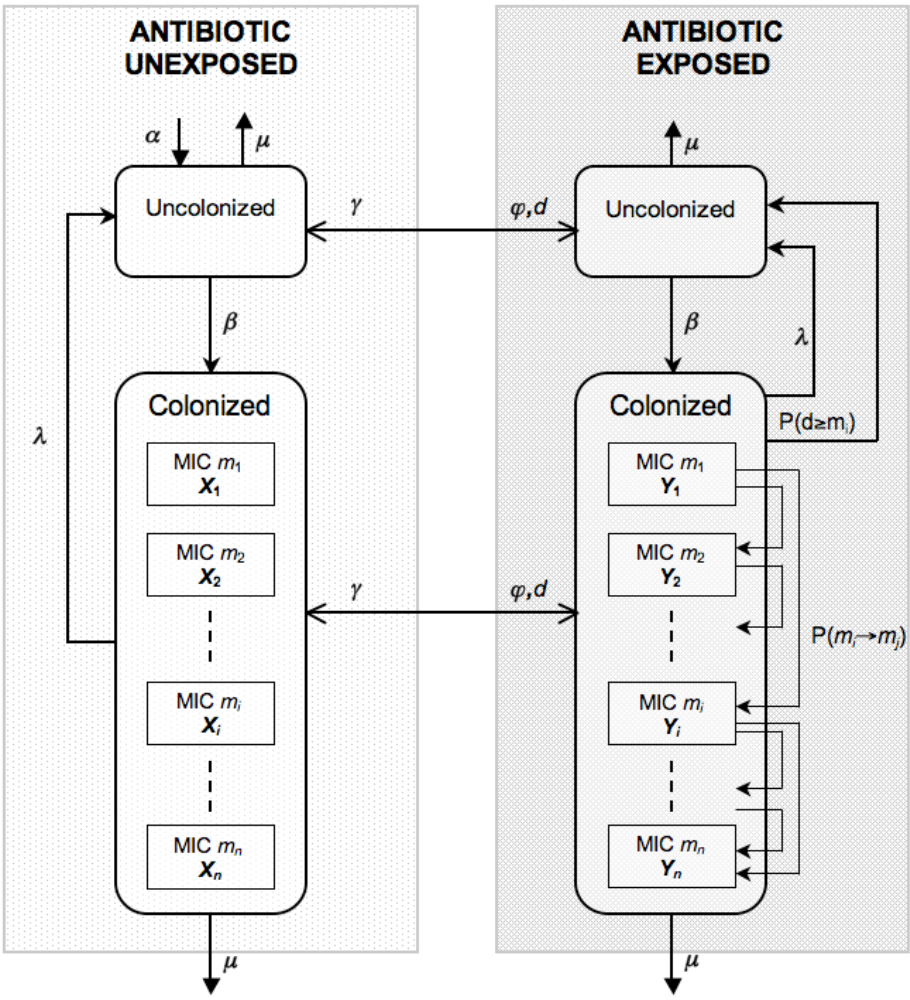


Figure 2. Dose distribution and antibiotic effect as a function of MIC.

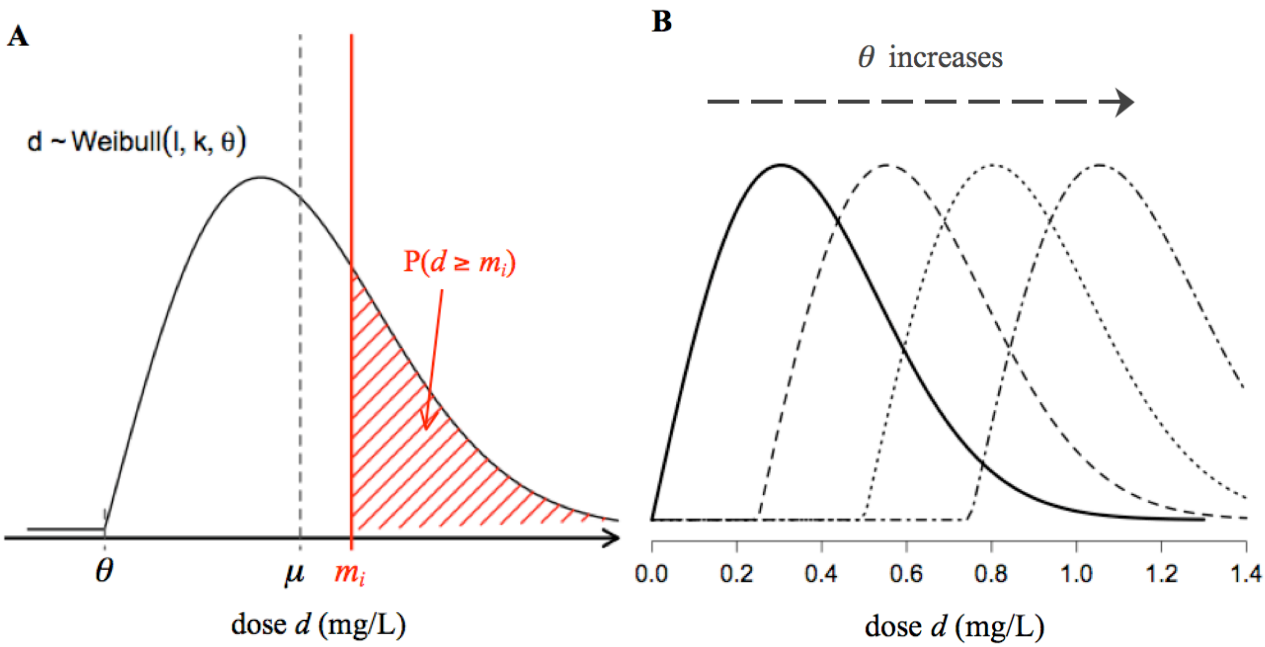


Figure 3. Sensitivity analysis of the simulated impact over 50 years of antibiotic-exposure frequency and dose distribution (mean and variance) on the susceptibility patterns of pneumococci.

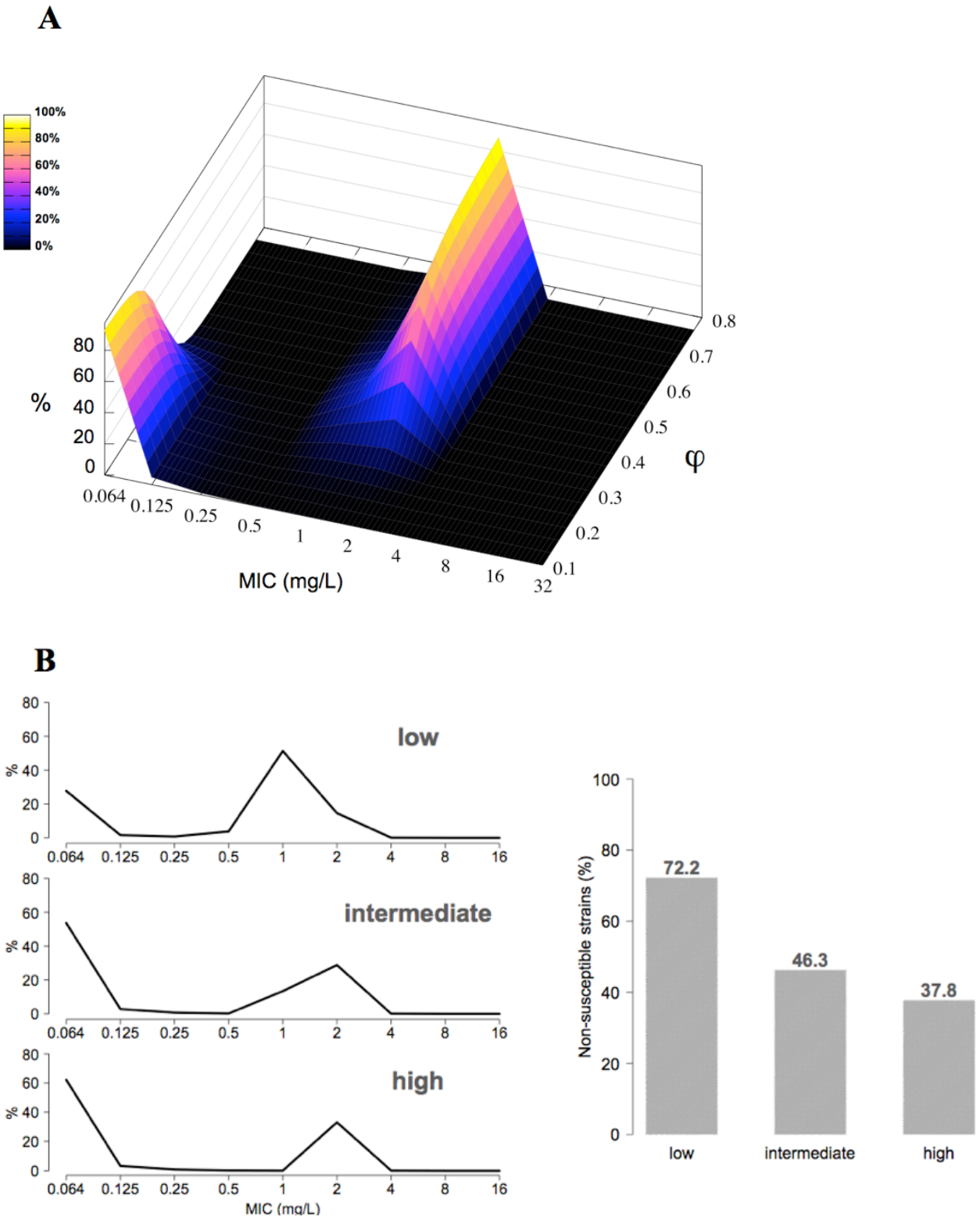
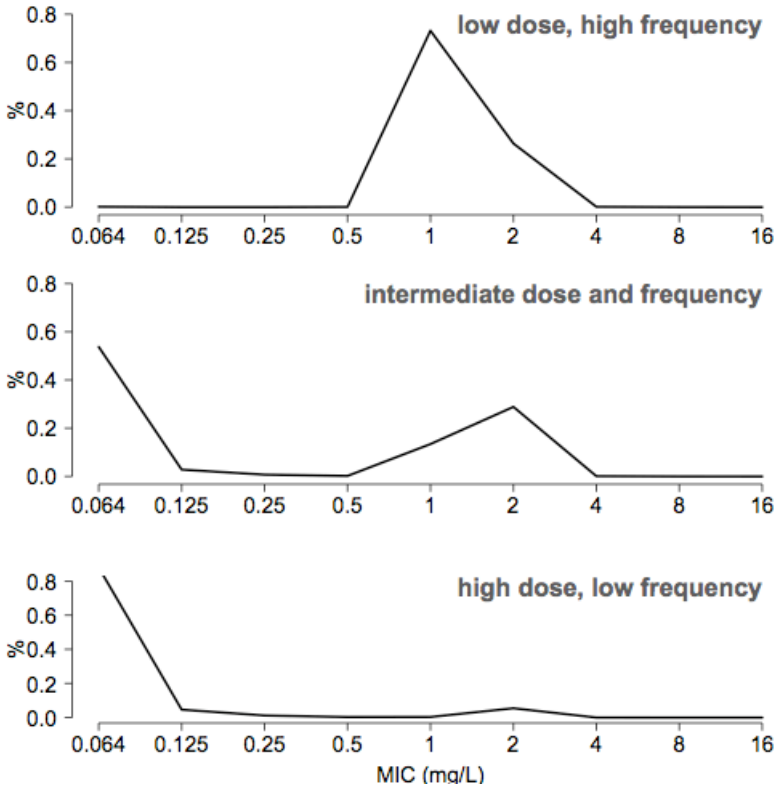


Figure 4. Simulation for a fixed defined daily dose (DDD).



V.5. Modélisation de l'introduction d'une innovation antibiotique en communauté

a. Contexte et objectifs

Le choix de la molécule prescrite pour un patient donné dépend de nombreux facteurs : les symptômes du patient, le médecin prescripteur, les recommandations, le pays, etc. Si ce choix peut être déterminant au niveau individuel (le traitement peut réussir ou, si les souches sont résistantes, échouer à éliminer la bactérie), quels en sont les effets au niveau de la population ? Existerait-il un choix optimal de l'antibiotique pour limiter la sélection des résistances au niveau populationnel ? En particulier, quel rôle pourrait jouer un nouvel antibiotique, pour lequel la résistance n'a pas encore émergé et dont l'usage reste encore limité, dans le contrôle de la résistance ? Ces différentes questions sont soulevées dans le travail de recherche présenté dans cette section.

Malgré les forts taux de résistance et de multirésistance aux antibiotiques en France et dans de nombreuses régions du monde, **l'innovation en antibiothérapie a été extrêmement faible ces dernières décennies** et peu de nouvelles classes antibiotiques sont en cours de développement. **Les kétolides constituent la seule nouvelle classe antibiotique** efficace contre les infections à pneumocoque mise sur le marché ces dix dernières années. Depuis 2005, les kétolides sont prescrits chez l'adulte pour les bronchites chroniques, les sinusites bactériennes aiguës et les pneumonies communautaires. Ces molécules sont dérivées des macrolides, mais restent efficaces contre les souches de sensibilité diminuée aux macrolides.
Plus de 99% des souches de pneumocoque sont encore sensibles aux kétolides dans la communauté (Farrell et al., 2008; Varon et al., 2007). Cependant, les rares souches cliniques observées dont la sensibilité aux kétolides était diminuée présentaient toutes un gène de résistance aux macrolides (Al-Lahham et al., 2006). On parle alors de résistance croisée kétolides/macrolides.

Au-delà du gain pour le traitement des infections qu'une nouvelle molécule est susceptible d'apporter, l'exposition des populations à une nouvelle classe thérapeutique est susceptible d'avoir un impact sur l'écologie bactérienne. D'une part, l'usage de cet antibiotique pourrait peut-être permettre de contrôler la résistance et la multi-résistance aux anciens antibiotiques, mais d'autre part on peut s'attendre à voir émerger de nouvelles résistances à cet antibiotique.

L'objectif de ce travail est de construire un modèle mathématique prenant en compte le contexte épidémiologique français afin d'anticiper l'effet de l'usage des kétolides sur la dynamique des résistances et des multi-résistances du pneumocoque dans la communauté.

b. Le modèle

i) Description du modèle

Nous avons construit un modèle compartimental qui décrit précisément l'écologie du pneumocoque dans le contexte démographique et pharmacologique de la population française depuis 2001 (INSEE, 2001; Varon et al., 2001). Le modèle décrit à la fois la multi-exposition aux antibiotiques des individus et la multi-résistance du pneumocoque en tenant compte de la spécificité des mécanismes de résistance à chaque classe antibiotique.

La population est segmentée en fonction de l'âge des individus et le modèle reproduit l'exposition des différentes classes d'âge aux principaux anti-infectieux utilisés en France qui ont un impact sur la dynamique écologique du pneumocoque.

Trois classes d'âge sont définies: [0, 2 ans[, [2, 15 ans[et ≥15 ans. Au sein de chaque classe d'âge, les individus sont répartis dans différents compartiments en fonction de leur colonisation et de leur exposition aux médicaments : trois classes d'antibiotiques, les β-lactamines, les macrolides et les kétolides et le PCV. Seuls les enfants de moins de 2 ans peuvent être vaccinés par le PCV, les enfants vaccinés sont alors regroupés dans une quatrième classe d'âge[8].

Les contacts entre individus donnant lieu à une colonisation sont définis par la matrice de contacts infectants $\beta = (\beta_{ij})_{i,j\in\{1,2,3,4\}^2}$. Pour deux classes d'âge distinctes i et j avec $i \neq j$ et $(i,j) \in \{1,2,3,4\}^2$, l'élément β_{ij} correspond au taux de contacts infectants entre les individus des deux groupes. Les éléments β_{ii}, $i \in \{1,2,3,4\}$ représentent les taux de contacts infectants au sein des classes d'âge. La matrice β est basée sur le modèle des matrices « Who Acquired Infection From Whom » ou WAIFW (Anderson et al., 1991). Pour simplifier son expression et limiter le nombre de paramètres, des hypothèses sont réalisées sur ses éléments.

[8] Au total 4 classes « d'âge » sont considérées : les nourrissons, les enfants, les adultes et les individus vaccinés.

La matrice est tout d'abord supposée symétrique. De plus, nous faisons l'hypothèse que les taux de contacts intra-classe diminuent avec l'âge et que les taux de contacts inter-classes sont égaux:

$$\beta_{11} > \beta_{22} > \beta_{33} \text{ et } \beta_{12} = \beta_{23} = \beta_{13}.$$

La sélection de la **résistance simple et de la multi-résistance** au sein des individus colonisés est spécifiquement modélisée. Pour chacun des antibiotiques considérés, le mécanisme d'acquisition de la résistance par le pneumocoque est décrit :

- Pour les pénicillines, représentatives de la classe de β-lactamines, ce mécanisme étant progressif, trois états sont considérés : pneumocoques sensibles (S_P), intermédiaires (I_P) et résistants (R_P) aux pénicillines ;
- Pour les macrolides, la résistance étant associée à la présence ou non du gène de résistance, seulement deux états sont considérés : pneumocoques sensibles (S_M) et résistants (R_M) aux macrolides ;
- Enfin, pour les kétolides, deux états sont considérés : sensibles (S_K) et résistants (R_K) aux kétolides. L'émergence des souches R_K n'est possible que parmi les souches déjà résistantes aux macrolides (R_M).

Comme dans le modèle précédent, les flux entre les compartiments du modèle sont caractérisés par **les variables d'entrée** suivantes (Figure 13) :

- **Les paramètres liés à l'hôte** : taux de natalité (μ_0) et de mortalité $(\mu_i)_{\{1,2,3,4\}}$, taux de passage d'une classe d'âge à la classe supérieure ;
- **Les paramètres liés à l'hôte et à l'antibiotique** : fréquences d'exposition[9] pour chaque antibiotique et classe d'âge $(\alpha_{ij})_{\{1,2,3,4\}\times\{1,2,3\}}$, durée de traitement $(1/\gamma_i)_{\{1,2,3\}}$;
- **Les paramètres liés à l'hôte et au vaccin** : taux de vaccination des individus de moins de 2 ans (v), durée de l'immunité conférée par le vaccin ($1/d_v$);
- **Les paramètres liés à la bactérie et à l'hôte** : durées de portage en fonction de l'âge $(1/\lambda_i)_{\{1,2,3,4\}}$, matrice des taux de transmission $(\beta_{ij})_{\{1,2,3,4\}\times\{1,2,3,4\}}$;
- **Les paramètres liés à la bactérie et à l'antibiotique** : sensibilité à l'antibiotique caractérisée par l'indice *pmk* des compartiments de porteurs, avec *p* la résistance aux pénicillines, *m* le niveau de résistance aux macrolides et *k* le niveau de résistance aux kétolides.

[9] Une diminution progressive des taux d'exposition antibiotique au cours du temps est considérée afin de tenir compte de l'effet de la campagne pour un meilleur usage des antibiotiques menée par les caisses d'assurance maladie

Les effectifs de chaque compartiment constituent les **variables de sortie**. À chaque instant, il est alors possible de calculer la prévalence de la colonisation par pneumocoque ainsi que les taux de résistance et de multi-résistance en fonction de l'âge.

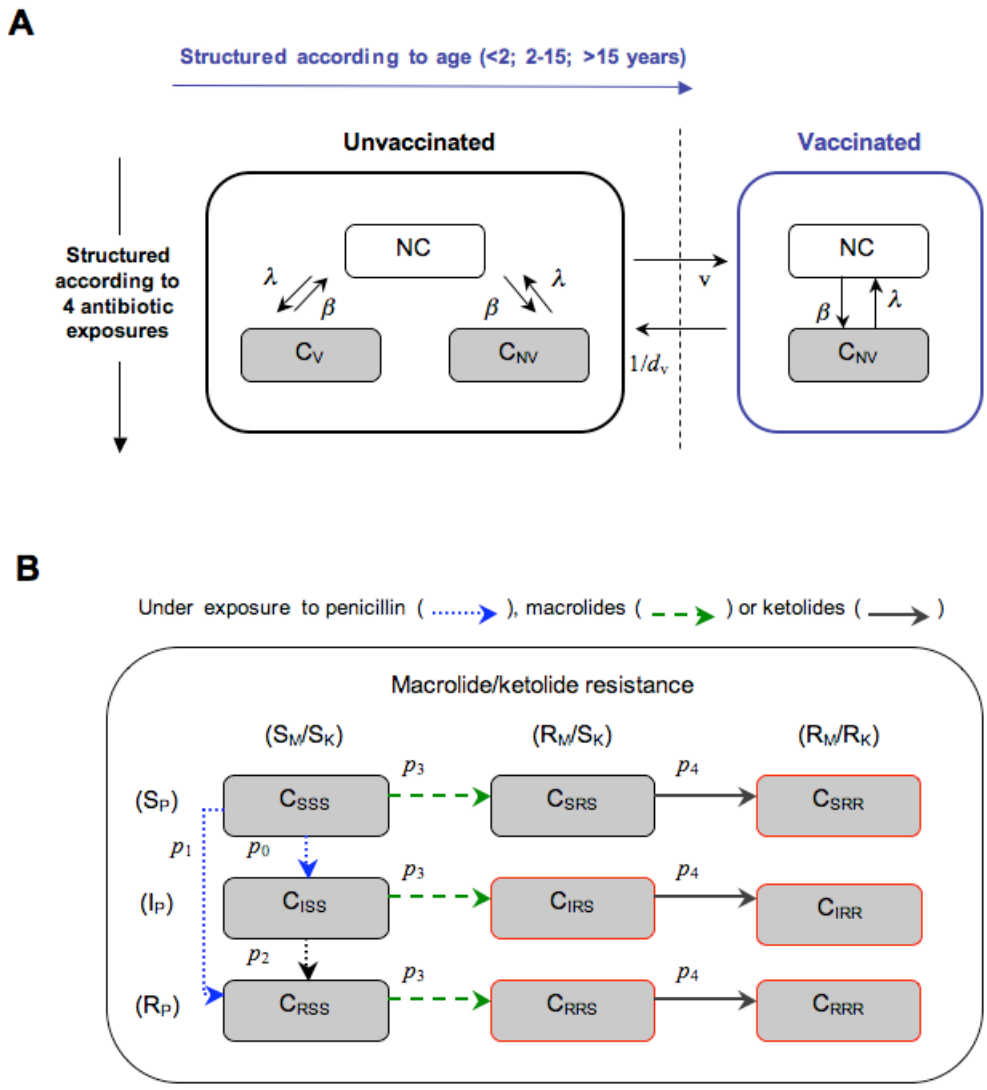


Figure 13. Schéma du modèle compartimental.

A. Les individus sont répartis dans les compartiments selon leur classe d'âge, leur statut de vaccination et d'exposition antibiotique. Les individus sont, de plus, regroupés en fonction de leur colonisation par S. pneumoniae : (NC) non colonisés ; (C) colonisés.

B. Au sein des individus colonisés, 9 niveaux de résistance et de multi-résistance sont modélisés. Les indices p, m et k des compartiments C_{pmk} désignent le niveau de résistance des souches colonisatrices, respectivement aux pénicillines, aux macrolides et aux kétolides. Les individus colonisés sont représentés dans les compartiments grisés bordés de noir, et ceux dont la souche est multi-résistante sont grisés bordés de rouge.

ii) Simulations numériques

Les équations déterministes ont été programmées en C et intégrées par la méthode d'approximation de Runge-Kutta (Press, 1992). Les effectifs de chaque compartiment sont calculés numériquement à chaque pas de temps (la semaine).

Le cardinal de la population (nombre d'individus) ainsi que la durée de simulation souhaitée (en semaines) sont des variables d'entrée du modèle programmé.
Afin de mesurer l'impact de l'utilisation des kétolides sur les taux de résistance au niveau de la population, trois scénarii sont simulés. Le premier scénario, appelé *Baseline*, correspond à la situation française avant 2005 (à savoir sans kétolide). Le deuxième scénario, *K-Adults*, correspond à une situation dans laquelle les kétolides ne sont prescrits que chez l'adulte. Enfin dans le scénario *K-All*, toutes les classes d'âge de la population sont exposées au nouvel antibiotique en remplacement des anciens.

Une analyse de sensibilité est réalisée afin d'étudier l'impact du choix des valeurs des paramètres sur les prédictions du modèle. La méthode des hypercubes latins (LHS) a été utilisée pour parcourir l'espace des paramètres et le PRCC (partial rank correlation coefficient) a été calculé pour chaque paramètre (Blower, 1994).

c. Principaux résultats

Les simulations reproduisent correctement la dynamique de la multi-résistance entre 1992 et 1997 (Geslin et al., 1997). Par ailleurs, la simulation de l'introduction du vaccin PCV chez le nourrisson a pour conséquence un remplacement progressif des souches vaccinales par les souches non incluses dans le vaccin. Ce résultat est cohérent avec d'autres travaux de la littérature (Temime et al., 2004).

À partir des scenarii cités précédemment, nos principaux résultats portent sur l'émergence de la résistance aux kétolides et sur le contrôle de la multi-résistance du pneumocoque aux pénicillines et aux macrolides.

D'une part, la vitesse d'émergence et de sélection de la résistance aux kétolides augmente avec la l'usage de la molécule dans la population. Lorsque les kétolides sont prescrits dans toutes les classes d'âge, le modèle prédit qu'après 15 ans d'utilisation, 10% de souches seraient résistantes à ces antibiotiques ; cette durée étant largement supérieure (40 ans) lorsque la molécule n'est prescrite que chez l'adulte.

D'autre part, le modèle suggère que l'usage d'un nouvel antibiotique en remplacement des antibiotiques déjà existants pourrait permettre de contrôler les taux de multi-résistance à moyen terme. Cet effet n'est observé que lorsque les kétolides sont utilisés dans toutes les classes d'âge, et notamment chez l'enfant. Dans ce cadre, la diffusion des souches multi-résistantes est alors considérablement ralentie à moyen terme. Cependant, tant que l'antibiotique n'est prescrit que chez l'adulte, son usage n'a qu'un effet négligeable sur la sélection des résistances au niveau populationnel.

d. Discussion et perspectives

Nous abordons ici dans un premier temps les aspects liés à la spécificité du modèle (introduction des kétolides en France) et dans un second temps les hypothèses du modèle concernant la dynamique du pneumocoque.

Le modèle décrit précisément l'environnement médicamenteux dans lequel circule le pneumocoque dans le contexte français et qui est caractérisé par une forte consommation de pénicillines et de macrolides et une diminution progressive de cette consommation.

Premièrement, le modèle développé est spécifique à l'introduction des kétolides en remplacement de ces deux classes antibiotiques. La spécificité du mécanisme de résistance aux kétolides et la résistance croisée kétolides/macrolides rendent impossible l'extrapolation des résultats à un autre nouvel antibiotique qui serait complètement indépendant des antibiotiques actuels. Dans le cas des kétolides, bien que l'émergence soit limitée par la résistance croisée kétolides/macrolides, les souches résistantes émergées sont co-sélectionnés à la fois par les kétolides et les macrolides et subissent alors une sélection forte. Dans ce cadre, la dynamique d'évolution de la résistance à un nouvel antibiotique « indépendant » pourrait conduire à une émergence plus rapide mais une sélection plus lente de cette résistance que pour les kétolides.

Deuxièmement, les résultats sont à interpréter dans contexte français de forte exposition antibiotique. Les valeurs de fréquences et de durées des traitements antibiotiques, variables ayant un impact fort sur les prédictions, peuvent varier considérablement d'un pays à l'autre.

Dans un pays où les antibiotiques sont utilisés moins fréquemment, les délais prédits en termes de sélection de la résistance (que ce soit pour la résistance aux kétolides ou pour la multi-résistance) **seraient plus longs**.

Le modèle comporte un certain nombre d'hypothèses simplificatrices concernant l'écologie de *S. pneumoniae.*

Tout d'abord, quelques souches résistantes aux kétolides existant aujourd'hui dans la communauté, nous nous sommes intéressés aux délais nécessaires, dans les différents scenarii, pour que ces souches soient sélectionnées et diffusent dans la communauté. Néanmoins, les simulations ne nous permettent pas de prédire le temps nécessaire avant l'émergence d'un nouveau mécanisme de résistance aux kétolides.

Deuxièmement, les phénomènes de colonisation et de transmission multiple de plusieurs souches présentant des phénotypes de résistance différents n'ont pas été pris en compte. L'éventualité d'un coût en « fitness » associé à la résistance n'a pas non plus été considérée. La complexité du modèle et le peu de données biologiques disponibles, à notre connaissance, sur ces paramètres en rendaient la prise en compte difficile. En terme de prédictions, ces paramètres pourraient jouer un rôle important dans la diffusion des souches. Les conséquences de l'intégration de la co-colonisation sont difficiles à évaluer et dépendent en particulier de la symétrie ou non des interactions entre les souches. L'impact de la prise en compte d'un coût d'épidémicité pour les souches résistantes et multi-résistantes est plus facile à anticiper : elle pourrait retarder la diffusion de la résistance et de la multi-résistance, en particulier chez les souches non-vaccinales encore peu résistantes.

Ces résultats sont **spécifiques** du pneumocoque et de l'introduction des kétolides dans la population française. Néanmoins, ils **laissent penser que certaines stratégies** d'usage des antibiotiques, et en particulier d'une nouvelle classe antibiotique, **pourraient permettre un meilleur contrôle de la diffusion des résistances**.

Dans la continuité de ce travail, la construction d'un algorithme plus général pourrait être envisagée, dans la perspective de mettre en évidence les chronologies optimales de prescriptions médicales après la mise sur le marché des molécules. En effet, d'un point de vue historique, les différentes classes antibiotiques ont été mises sur le marché et utilisées largement dès qu'elles ont été disponibles. La sélection et la diffusion des résistances aurait-elle été différente avec une autre chronologie de mise à disposition des antibiotiques ? La mise au point de cet algorithme devra prendre en compte les spécificités liées aux interactions entre l'espèce bactérienne et les différents antibiotiques (sensibilité des souches, mécanisme d'acquisition de la résistance, coût

en « fitness » associé, mécanisme d'action de la molécule sur la bactérie) mais aussi entre la population considérée et les molécules antibiotiques (population cible de la molécule, durée et taux d'exposition, dose).

e. Deuxième article

Ces résultats ont donné lieu à un article publié en mai 2008 dans la revue PLoS ONE.

L. Opatowski, L. Temime, E. Varon, R. Leclercq, H. Drugeon, P-Y. Boëlle, D. Guillemot. Antibiotic Innovation May Contribute to Slowing the Dissemination of Multiresistant *Streptococcus pneumoniae*: the Example of Ketolides. PLoS ONE. 2008.

Antibiotic Innovation May Contribute to Slowing the Dissemination of Multiresistant *Streptococcus pneumoniae*: The Example of Ketolides

Lulla Opatowski[1,2]*, Laura Temime[3], Emmanuelle Varon[4], Roland Leclerc[5], Henri Drugeon[6], Pierre-Yves Boëlle[7,8,9], Didier Guillemot[1,2,10,11]

1 Unité de Pharmacoépidémiologie et Maladies Infectieuses, Institut Pasteur, Paris, France, **2** U657, INSERM, Paris, France, **3** Chaire Hygiène & Sécurité, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France, **4** Centre National de Référence des Pneumocoques, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France, **5** EA 2128, Interactions hôte et microorganismes des épithéliums, Université de Caen and Service de Microbiologie, CHU Côte de Nacre, Caen, France, **6** Laboratoire de Bactériologie, Virologie, Hygiène Hospitalière, Hôpital G&R Laënnec, Nantes, France, **7** U707, INSERM, Paris, France, **8** UPMC-Paris6, UMR S 707, Paris, France, **9** Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France, **10** Université de Versailles Saint Quentin, Versailles, France, **11** Unité de Santé Publique, Hôpital Raymond Poincaré, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France

Abstract

Background: Despite increasingly frequent bacterial resistance to antibiotics, antibacterial innovation is rare. Ketolides constitute one of the very few new antibiotic classes active against *Streptococcus pneumoniae* developed during the last 25 years. Their mechanism of action resembles that of macrolides, but they are unaffected by common resistance mechanisms. However, cross-resistance to ketolides has been observed in some macrolide-resistant strains. We examined how new antibiotic exposure may affect overall pneumococcal resistance patterns in the population. The aims of this study were to assess the potential dissemination of newly emerged resistances and to control the selection of strains already multiresistant to existing antimicrobials.

Methodology/Principal Findings: We developed an age-structured population model for *S. pneumoniae* transmission in a human community exposed to heptavalent vaccine, and β-lactams, macrolides and ketolides. The dynamics of intra-individual selection of resistant strains under antibiotic exposure and interindividual transmission were simulated, with antibiotic-specific resistance mechanisms defining the path to co-resistances and cross-resistances, and parameters concerning the French situation. Results of this simulation study suggest that new antibiotic consumption could markedly slow the diffusion of multiresistant strains. Wider use was associated with slower progression of multiresistance. When ketolides were prescribed to all ages, resistance to them reached 10% after >15 years, while it took >40 years when they were prescribed only to adults. In the scenario according to which new antibiotics totally replaced former antimicrobials, the β-lactam resistance rate was limited at 70%.

Conclusions: In a context of widespread vaccination and rational use of antibiotics, innovative antibiotic, prescribed to all age groups, may have an added impact on multiresistant-strain dissemination in the population.

Citation: Opatowski L, Temime L, Varon E, Leclerc R, Drugeon H, et al. (2008) Antibiotic Innovation May Contribute to Slowing the Dissemination of Multiresistant *Streptococcus pneumoniae*: The Example of Ketolides. PLoS ONE 3(5): e2089. doi:10.1371/journal.pone.0002089

Editor: J. Jaime Miranda, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Peru

Received November 9, 2007; **Accepted** March 24, 2008; **Published** May 7, 2008

Copyright: © 2008 Opatowski et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: Sanofi-Aventis accorded funding for this study. The funders had no role in model and simulations design and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: lopatows@pasteur.fr

Introduction

Bacterial resistance to antibiotics has become a major public health problem worldwide and direct consequences are now being documented in terms of increased morbidity, mortality and hospitalization costs [1–4]. Minimizing selection of pathogenic bacteria that have acquired mechanisms of resistance to antibiotics has become a top priority of international public health authorities. *Streptococcus pneumoniae* is a major cause of morbidity and mortality worldwide [5], and the main cause of community-acquired respiratory tract infections, e.g., otitis media, sinusitis and pneumonia. It is also a major pathogen responsible for invasive disease, like septicemia and meningitis.

In recent decades, antibiotic-resistant and multiresistant *S. pneumoniae* strains have spread throughout the community. In some European countries, such as France or Spain, penicillin non-susceptible strains represent >50% of all pneumococci, as do macrolide-resistant strains [6]. Multiresistance is also being observed more and more frequently. Despite this increased antibiotic resistance, very few new antibacterial classes have been developed by pharmaceutical companies over the last few decades [7].

The 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) markedly decreased resistant *S. pneumoniae* infections [8,9], but recent observations suggest the emergence of non-vaccine serotypes with high levels of resistance to all approved antibiotics [10].

Since antibiotic exposure is the main driving force behind the selection of strains harboring resistance to current drugs, a new class of antibiotic, without preexisting resistant strains, could help control the selection of resistance to older drugs, but emergence of new resistances to these new antibiotics is to be expected. The aims of this study were to examine that hypothesis using mathematical modeling, and to optimize strategies of new compound use by maximizing the time until emergence of new resistances and controlling the selection of resistant strains to preexisting antimicrobials.

This investigation was specifically conducted on ketolides, one of the newest antibiotic classes marketed for community-acquired respiratory tract infections.

Materials and Methods

We built a compartmental model of the transmission of *S. pneumoniae* in the French community under multiple antibiotic exposures. The model was specific to different mechanisms of resistance and the natural history of pneumococcal colonization. Using this model, we explored the diffusion of colonizing resistant and multiresistant pneumococci, according to antibiotic exposure. The objectives were to anticipate trends in new ketolide-resistance selection and multiresistance selection. First, we describe the model structure, then detail the parameters and, finally, present the scenarios that were simulated.

Model Description

The model developed herein takes into account 3 different antimicrobial classes (P: penicillin as an example of β-lactams, M: macrolides and K: ketolides), PCV7, and pertinent parameters concerning the French situation taken from the literature (Table 1).

To reproduce the selection and spread of resistant bacteria in the community through interindividual transmission of *S. pneumoniae* strains, the population was divided into several groups or compartments. Compartments were structured with respect to age, vaccination status, colonization and antibiotic exposure (Figure 1). To take into account differences according to the hosts' ages, the population was divided into 3 age classes corresponding to young children (0–2 years), older children (2–15 years) and adults (>15 years). Hosts entered the population at birth as young children non-carriers. Mortality rates were defined for each class. We assumed that a fraction of young children was vaccinated each year. Vaccinated individuals were protected against carriage of serotypes included in PCV7, but not against carriage of serotypes not included in it.

Independently of their carriage status, individuals could be exposed to β-lactams (penicillin) and macrolides, as they are the main antibiotic classes prescribed in France [11]; and ketolides as the antibiotic innovation. We assumed that individuals were exposed to only 1 antibiotic class at a time. Because prescription frequencies depend on age and antibiotic classes, the matrix $\alpha[i,j]$ describes the rates of exposure as a function of age i and antibiotic class j. Under antibiotic exposure, strains with higher levels of resistance can emerge through genetic events and be selected, thereby replacing the strains originally harbored in the host in whom colonization had not been eliminated.

Parameters

Parameter values are listed in table 1. We used demographic data from the French National Institute of Statistics and Economical Studies (INSEE) [12] for the birth rate (μ_0) and mortality rates of each age class (μ_1, μ_2, μ_3). Pneumococcal colonization was defined as decreasing with age [13,14]: 50% in young children (<2 years old), 30% in older children (2–15 years old) and 10% in adults (>15 years old). The contact matrix was considered to be symmetric. Values of the age-specific contact rates $\beta[i,j]$ were numerically calibrated so that the prevalence of overall carriage at the model equilibrium corresponded to that observed in the French population.

In the absence of antibiotic exposure, natural immunity was defined as inducing carriage clearance in colonized individuals, according to their age: on average, 2 months for young children

Table 1. List of model parameters and their values.

Parameter	Variable	Mean value
Birth rate	μ_0	0.000250 week^{-1}
Death rate of		
Young children (<2 years)	μ_1	0.000112 week^{-1}
Older children (2–15 years)	μ_2	0.000047 week^{-1}
Adults (>15 years)	μ_3	0.000295 week^{-1}
Infectious contact rate within		
Young children	β_{11}	0.9 week^{-1}person^{-1}
Older children	β_{22}	0.7 week^{-1} person^{-1}
Adults	β_{33}	0.3 week^{-1} person^{-1}
Infectious contact rate between		
Young and older children	β_{12}	0.68 week^{-1} person^{-1}
Young children and adults	β_{13}	0.68 week^{-1} person^{-1}
Older children and adults	β_{23}	0.68 week^{-1} person^{-1}
Frequency of antibiotic exposure in 2002 among		
Young children	$[\alpha_{00}, \alpha_{10}]$	[0.046, 0.0065] week^{-1}
Older children	$[\alpha_{01}, \alpha_{11}]$	[0.018, 0.0042] week^{-1}
Adults	$[\alpha_{02}, \alpha_{12}]$	[0.0086, 0.0044] week^{-1}
Vaccination rate of young children (<2 years)	v	30% (2004)–90% (2007)
Duration of vaccine immunity	d_v	13 years
Probability of non-decolonization after 4 days of		
Penicillin for carriers of S_P, I_P and R_P pneumococci	$[\sigma_0, \sigma_1, \sigma_2]$	[0.05, 0.35, 0.6]
Macrolide for carriers of S_M and R_M pneumococci	$[\sigma_3, \sigma_4]$	[0.03, 0.62]
Ketolide for carriers of S_K and R_K pneumococci	$[\sigma_5, \sigma_6]$	[0.03, 0.62]
Probability of incremental resistance of		
β-Lactams, S→I, S→R and I→R	$[p_0, p_1, p_2]$	[0.0125, 1.5×10^{-6}, 5×10^{-5}]
Macrolides, S→R	p_3	0.011
Ketolides, S→R	p_4	0.01
Time until treatment acts	$1/\nu$	4 days
Duration of antibiotic exposure	$1/\gamma$	8 days
Duration of colonization of		
Young children	$1/\lambda_1$	9 weeks
Older children	$1/\lambda_2$	4 weeks
Adults	$1/\lambda_3$	2 weeks

NOTE. S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

doi:10.1371/journal.pone.0002089.t001

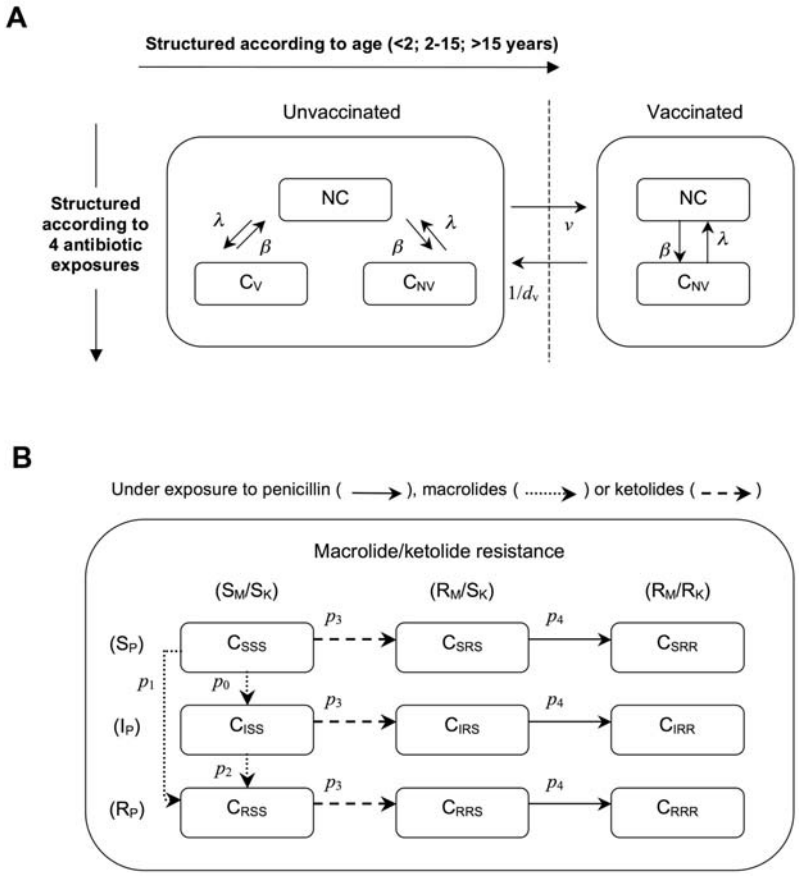


Figure 1: Schematized model structure. The model is structured according to age and antibiotic exposure: 3 age groups (<2, 2–15, >15 years) and 4 types of exposure (none, penicillin, macrolides, ketolides). (***A***) For each age/antibiotic exposure combination, 3 possible carriage (C) statuses are described: absence of carriage (NC) and carriage of either the vaccine-type (C_V) or non-vaccine-type (C_{NV}) pneumococcal strains. For vaccinated individuals, only 2 carriage statuses exist: NC and C_{NV}. (***B***) Model substructure. More precisely, colonized individuals are divided into 9 subcompartments corresponding to carriage of a pneumococcal strain with one of the 9 possible levels of resistance, ranging from susceptible to the 3 antibiotic classes (SSS) to resistant to all of them (RRR), and all possible susceptibility-level combinations in-between. The subscripts correspond to susceptible (S), intermediate (I) or resistant (R) to β-lactams (P), macrolides (M) and ketolides (K). Because of the cross-resistance hypothesis, ketolide-resistant strains are always resistant to macrolides.
doi:10.1371/journal.pone.0002089.g001

($1/\lambda_1$), 1 month for older children ($1/\lambda_2$) and 2 weeks for adults ($1/\lambda_3$) [15–18].

Pneumococcal conjugate vaccine. PCV7 protects against both invasive disease and pharyngeal colonization [8], and has been recommended for young children in several countries [19–21]. In France, about 30% of children <2 years old, corresponding to all children in day care, were vaccinated each year before 2006. In 2006, recommendations were extended to systematic vaccination of all children <2 years old [22]. Previously developed models, describing the effect of vaccination on pneumococcal carriage and resistance, predicted replacement of serotypes included in the vaccine by non-vaccine serotypes [23,24]. In our model, young children were vaccinated at rate v. Vaccinated children were assumed to have received 4 doses of PCV7 (including 1 booster dose), and thus to be fully immunized against serotypes included in PCV7. We assumed progressively increasing vaccination coverage between 2002 and 2004 from no-vaccination to vaccination of 30% of young children. After 2007, date of systematic vaccination of young children, we considered young children's vaccine coverage to be 90%. Vaccine immunity (d_v) was supposed to last throughout childhood.

Antibiotic-exposure parameters. We considered the global antibiotic consumption regardless of indication of the drugs. We used annual global data published by the French National Health Insurance Agencies (CNAM–TS, CANAM) [25], covering >95% of the population, to evaluate prescription frequencies for the 3 antibiotic classes of interest for each age class. Consumption varied with age: children <5 years old had high rates of exposure, while prescriptions were quite low for adults. To be consistent with the objective of overall antibiotic-use reduction in France, a progressive and homogeneous decrease of global antibiotic exposure was assumed for all age groups (reaching 25%, 20% and 10% reductions over a 5-year period in young children, older children and adults, respectively). We investigated scenarios of ketolide exposure from the current status to their total replacement of old antibiotic classes, as developed below in detail.

Treatment duration ($1/\gamma$) was assumed to be the same regardless of the antibiotic prescribed (8 days). We considered that the antibiotic effect on colonization (σ) started after an average of 4 days of exposure ($1/\nu$) and that it depended on the colonizing strain's level of susceptibility (see below).

Antibiotic resistance. Three stages of *S. pneumoniae* penicillin-susceptibility, corresponding to increasing minimum inhibitory concentrations (MIC), were modeled [26]: susceptible (S_P), intermediate (I_P), and resistant (R_P), for strains with respective MIC<0.125, 0.125≤MIC<2 and MIC>2 mg/mL. Furthermore,

since *S. pneumoniae*'s macrolide-resistance acquisition by ribosomal structure modification can be viewed as an on/off mechanism [27], corresponding to resistant/susceptible bacteria, macrolide-susceptible and -resistant (S_M and R_M) strains were considered. Ketolides have a mechanism of action similar to that of macrolides [28], but R_M strains are generally susceptible to ketolides (S_K).

Importantly, the few documented examples of ketolide-resistant (R_K) strains concerned those already resistant to macrolides. That observation suggests that ketolide resistance is conditioned by previous resistance to macrolides (cross-resistance) [29–31]. Therefore, macrolide resistance was considered to be a prerequisite for the later emergence of ketolide resistance, which was ascribed to all strains already R_M. Consequently, all R_K strains colonizing individuals in the model were also R_M.

Emergence of resistance or an increase of its level was possible in colonized individuals exposed to antibiotics. Resistance levels evolved independently for penicillin and macrolides. Their rates of increased resistance ($S_P \rightarrow I_P$, $S_P \rightarrow R_P$, $I_P \rightarrow R_P$ and $S_M \rightarrow R_M$) were numerically estimated so that simulation results agreed with the observed historical trends (before 1992) of emergence and diffusion of R_P and R_M strains (p_i). For ketolides, the same rates as those estimated for macrolides were used.

Multiresistance. Because pneumococcal strains can combine resistances to different antibiotics, 2 types of multiresistant strains were included and evaluated in the model: penicillin–macrolide-resistant strains (denoted: $(I_P/R_P)+R_M$) and penicillin–macrolide–ketolide-resistant strains ($(I_P/R_P)+R_M+R_K$). Macrolide–ketolide-resistant (R_M+R_K) but penicillin-susceptible (S_P) strains were not considered multiresistant strains, because of the macrolide–ketolide cross-resistance.

Model Fitting and Simulations

To validate model predictions, we used historical data on antibiotic consumption in France [32], and compared simulation results with pneumococcal resistance and multiresistance rates from 1992 to 1997 reported by the French National Center for Pneumococci (CNRP), which coordinates the national surveillance system of pneumococcal infections [33].

Initialization. We initialized the model with a population in which resistant pneumococcal rates were equivalent to the 2002 French situation [33] with >50% of I_P/R_P strains, >55% of R_M strains and 0.1% preexisting R_K strains [34–37].

Scenarios. We investigated the impact of ketolide exposure by simulating 3 scenarios (Figure 2). The first, Baseline, corresponded to no ketolide-use, i.e. the French situation before 2005. The second scenario, K-Adults, consisted of replacing 25%, 50%, 75% or 100% of adult prescriptions with ketolides. The last scenario, K-All, consisted of replacing 25%, 50%, 75% or 100% of prescriptions with ketolides in all age groups.

To study R_K emergence and selection, we estimated the times required for 1% or 10% of strains colonizing the population to become R_K. Furthermore, we simulated the expected dynamics of multiresistance diffusion over the next 50 years, defined as resistance to at least penicillin and macrolides ($(I_P/R_P)+R_M$), according to the scenarios.

Sensitivity analysis. A sensitivity analysis was undertaken to evaluate the dependence of model predictions (percentages of R_K and multiresistant strains in the colonized population) on small variations of all input parameters (such as the contact matrix, antibiotic exposure levels, etc.). The parameters were allowed to vary within a range of their possible values. Latin Hypercube Sampling (LHS) was used and partial rank correlation coefficients (PRCC) were computed for all parameters [38].

Results

The historical time course of macrolide resistance, penicillin resistance and penicillin-macrolide multiresistance from 1992 to 1997 were well reproduced by model simulations (Figure 3). In a previous study using data from the United States, we showed that the simulated decrease over the first 3 years of mass vaccination was consistent in magnitude with the observed data, in terms of invasive disease incidence and in terms of R_P [24].

Emergence of ketolide-resistant strains. In scenario K-Adults, ketolides were prescribed only to adults. Times to emergence of 1% and 10% R_K pneumococcal strains in the population are presented in figure 4A for different levels of ketolide exposure. For up to 50% of ketolide use among adults, the mean emergence time of 10% R_K exceeded 50 years. Under the hypothesis that ketolides effectively replaced high rate of the preexisting antimicrobials in total adult antibiotic consumption, it still took >35 years to reach 10% R_K.

When ketolides were prescribed to all ages (scenario K-All), times before R_K emergence were shorter (Figure 4B). When ketolides replaced at least 20% of all preexisting antibiotic consumption, it took <40 years to reach 10% R_K, whereas for quasi-total (90%) ketolide replacement of former antibiotics, simulations predicted that 10% R_K could be reached within a dozen years.

Dynamics of multiresistant strains. When the new drugs were prescribed only to adults (scenario K-Adults, figure 5A), the dissemination of $(I_P/R_P)+R_M$ multiresistant strains was barely slowed by ketolide use over the first few years. However, after R_K emergence and selection, the diffusion of strains resistant to P, M and K ($(I_P/R_P)+R_M+R_K$) was accelerated with increased ketolide use, as a consequence of the co-selection of R_M+R_K strains under ketolide exposure, owing to macrolide–ketolide cross-resistance. Twenty years after R_K emergence and its selection in the population, no significant differences in the frequencies of carriage of multiresistant pneumococcal strains remained between the scenario using ketolides (K-Adults) and the one not using them (Baseline).

When ketolide prescriptions were extended to the entire population (scenario K-All, figure 5B), the dissemination of $(I_P/R_P)+R_M$ strains differed markedly according to the prescription level. The higher the ketolide-prescription rate, the lower the initial diffusion of $(I_P/R_P)+R_M$ strains, but the emergence of $(I_P/R_P)+R_M+R_K$ multiresistant strains no longer slowed the resistance rise and even enhanced it. K-All $(I_P/R_P)+R_M+R_K$ multiresistance appeared more rapidly than in K-Adults, and quickly encompassed all resistant strains. Importantly, when ketolides replaced >50% of current antibiotics, the simulations showed 2-step dynamics: first, a strong deceleration of $(I_P/R_P)+R_M$ strain dissemination; second, an acceleration, increasing with the rise of the replacement rate. In the extreme case in which ketolides totally replaced current antibiotics (100%), the maximum multiresistance level was reached after only 20 years. It should be noted that, when ketolides totally replaced preexisting antibiotics, the model predicted that multiresistant-strain diffusion would cease at ~70%, maintaining a reservoir of S_P strains.

Sensitivity analysis. The most significantly sensitive parameters are listed in table 2. Concerning R_K and multiresistance rate outcomes, the model was particularly sensitive to the frequencies and duration of antibiotic exposure: when either increased, the proportion of resistant strains increased. Moreover, the model was sensitive to the average time until treatment acts: when it decreased, resistance increased (PRCC ~0.6). Furthermore, the multiresistance rate was positively

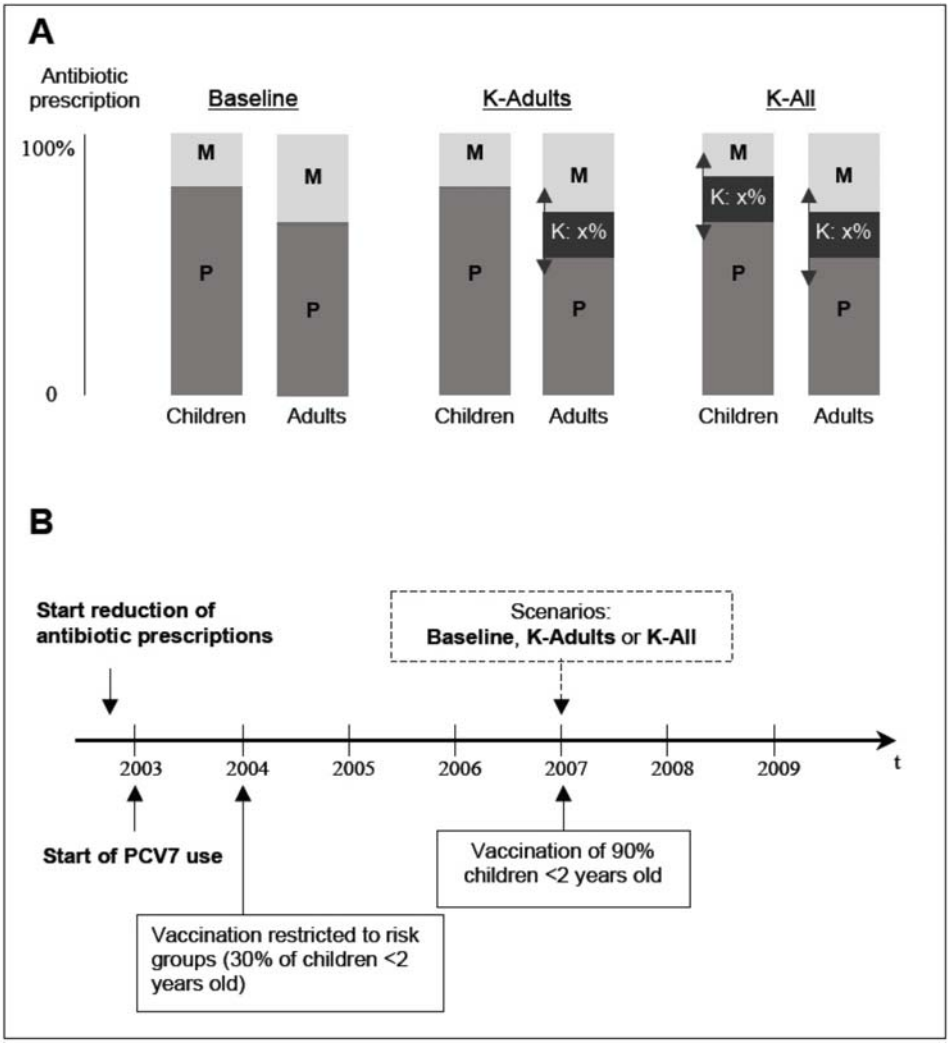


Figure 2: Description of epidemiological pertinent facts and scenarios, showing how parameters of antibiotic-exposure rates (P, penicillin; M, macrolides; K, ketolides) and PCV7 immunization rates evolved in the simulations. (*A*) Scenarios of ketolide introduction. Baseline: K are never prescribed; K-Adults: K are prescribed only to adults, to replace P and M; K-All: K are prescribed to all individuals, to replace P and M. In the two K-scenarios, the level of replacement varies from 0% to 100%. (*B*) Timeline of relevant epidemiological changes included in the model.
doi:10.1371/journal.pone.0002089.g002

sensitive to PCV7 use and negatively to the frequencies of antibiotic exposure in all age groups. Transmission rates between and within age-classes did not significantly influence the global resistance rates.

Discussion

The results of this simulation study suggest that new antimicrobial use could markedly slow the diffusion of $(I_P/R_P)+R_M$ multiresistant strains. During the initial period after ketolide introduction, their wider use was associated with a slower progression of multiresistance. The model predicted it would take >15 years to reach 10% of R_K in the population when the new drug was prescribed to all ages, and >40 years, when it was prescribed only to adults. In all cases, except when ketolides replaced all other drugs in the community, bacterial resistance increased, eventually reaching high rates of strains multiresistant to the 3 drugs $[(I_P/R_P)+R_M+R_K]$, due to co-selection of R_M+R_K strains under ketolide exposure. When all drugs but ketolides were discontinued, the resistance to β-lactams was contained at ~70%. Obviously, this unrealistic strategy raises contradictory economic questions: should new drugs be developed in order to preserve old drug efficacy?

Current trends in *Streptococcus pneumoniae* epidemiology are difficult to anticipate: first, the epidemiological situation is complex because of multiresistant strains and multi-exposures to antibiotics; second, important changes have occurred recently with the availability and wide use of PCV7 and the measures undertaken to reduce antibiotic prescriptions. In the past, models helped to analyze probable changes, predicting changes in serotypes after vaccine use [23,39], investigating the associations between antibiotic use and R_P [40] or explaining why β-lactam resistance presented a bimodal shape [41]. Here, using a model taking these recent changes into account, we investigated how the use of a new antimicrobial can modify the resistance patterns in the community.

As non-vaccine strains are currently less resistant to macrolides [9,42], immunization may delay the occurrence of R_K. For that reason, and also because wide vaccine coverage might select for non-vaccine–serotype multiresistant stains [10], PCV7 was included in this study. No precise estimate exists for the duration

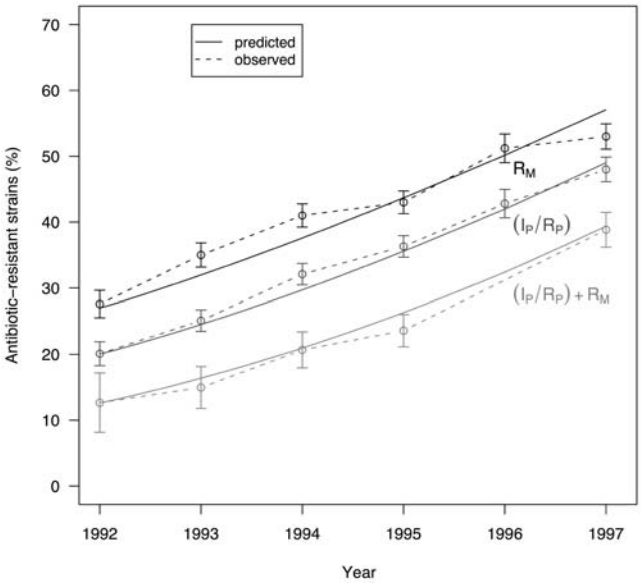


Figure 3: Dynamics of antibiotic-resistant and -multiresistant *S. pneumoniae* strains, 1992–1997: observed (dashed line) and predicted (black line) percentages. R_M and I_P/R_P lines correspond, respectively, to macrolide and β-lactam–resistance rates. $(I_P/R_P)+R_M$ represents percentages of β-lactam- and macrolide-multiresistant *S. pneumoniae* strains.
doi:10.1371/journal.pone.0002089.g003

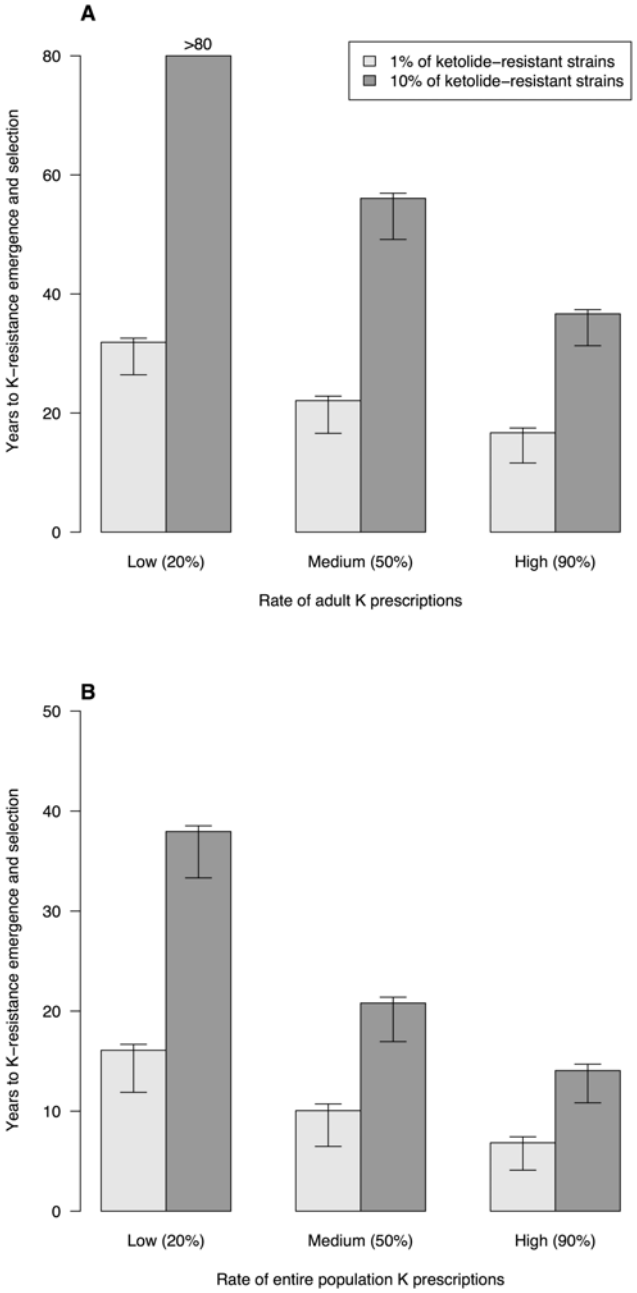


Figure 4: Time to emergence of ketolide-resistant *S. pneumoniae*. Times to reach 1% or 10% resistant strains among colonized individuals as a function of the rate of ketolide prescriptions replacing penicillin and macrolides in adults (***A***) or the entire population (***B***) are shown. Three ketolide-prescription levels are depicted: low, medium and high replacement rates of total antibiotic consumption. For these simulations, times were computed using $p_4 = 0.01$ as the probability of ketolide-resistance emergence in strains. The T-bars represent the lower and upper prediction intervals, corresponding to $p_4 = 0.1$ and 0.001, respectively.
doi:10.1371/journal.pone.0002089.g004

of PCV7-induced immunity as the vaccination program started only a few years ago. In our model, we assumed that PCV7-induced immunity would last throughout childhood. A shorter (longer) duration of immunity would be nearly equivalent to predictions of immunizing a smaller (greater) portion of young children.

The model and results presented here are specific to the introduction of ketolides into a population exposed to high rates of penicillin and macrolide use.

First, the study was restricted to penicillin, macrolides and ketolides, excluding other antibiotics, such as quinolones or cyclines. In most countries, as in France, β-lactams and macrolides are the most frequently prescribed antimicrobial classes. Moreover, *S. pneumoniae* resistance to them has reached high percentages in several Western countries and become a major public health concern [11]. In contrast, fluoroquinolone and cycline antibiotic resistances remain a quite low [35] and are not, at this time, a worrisome problem in terms of clinical failure in Europe and the US. For those reasons, we focused on the control of R_P and R_M and multiresistance. Considering other antibiotics and *S. pneumoniae* resistance to them in the model would have had little to no effect on the predicted changes in the main resistance patterns in the community in the near future.

Second, we described the pathway to R_K based on current observations: R_K can be developed only in R_M strains. This assumption effectively limits the selection for R_K to strains already R_M, so that progression to resistance is slower than in a setting in which resistance to the new drug would appear independently of others. The evolution of resistance to such a drug could easily be analyzed in the same setting: it is expected that, in the same context, the emergence of a new resistance would be faster but the selection slower.

Third, the efflux-pump resistance mechanism, which endows *S. pneumoniae* with low-level R_M, was not considered in the model. Indeed, for macrolides, the model developed herein was based on the French situation. In France, the vast majority of R_M isolates have acquired a ribosomal modification resistance mechanism [35]. Moreover, the efflux-pump mechanism does not impair ketolide activity, while the ribosomal modification mechanism has marked impact in terms of selective pressure on both R_M and R_K. Consequently, in the French context, adding the possibility of 3

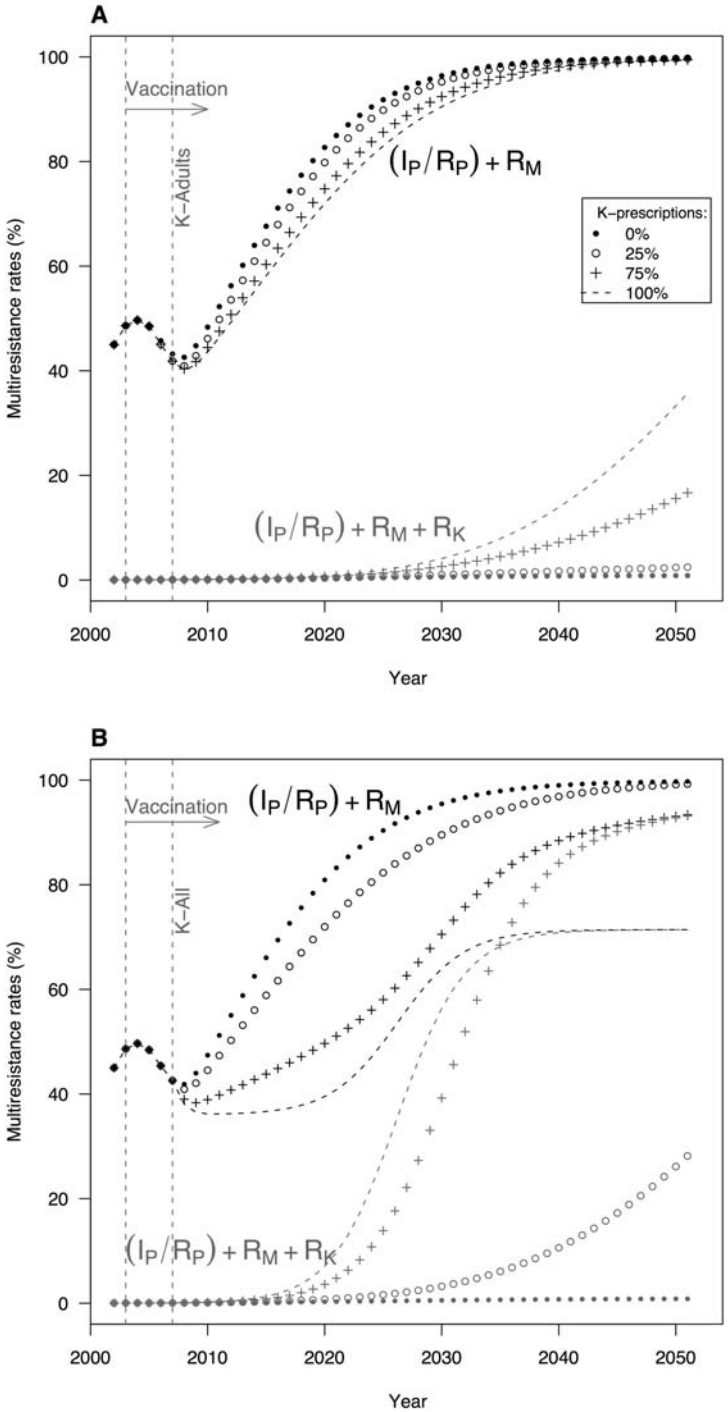


Figure 5: Impact of ketolide prescriptions on the emergence and selection of multiresistant *S. pneumoniae*. Evolutions of multiresistant-strain carriage as a function of time are shown. These simulations were carried out according to the 2 scenarios of K prescriptions: (***A***) K-Adults: ketolides were only used by adults after 2007, with 4 different replacement rates of adult antibiotic prescriptions: 0% (•); 25% (o); 75% (+); and 100% (−). (***B***) K-All: K prescriptions were extended to the entire population (including children) with the same replacement rates as previously.
doi:10.1371/journal.pone.0002089.g005

different levels of macrolide-susceptibility (susceptible, low-level resistant, and highly resistant) would have limited influence on the predictions.

Fourth, the model could also be used in a setting with lower exposure to penicillins and macrolides. In that case, initial R_P and R_M rates would also be lower, and the emergence and selection of new resistances would be expected to slow, and the impact on multiresistance trends of a new antibiotic to be delayed.

In the scenarios, we assumed a sudden replacement of part of current antibiotics by the innovative agent, while it could be more progressive over time in real life. The simulated situation constitutes a worst-case scenario for the selection of R_K.

Table 2. Sensitivity analysis of the frequency of ketolide-resistant or multiresistant strains in the colonized population.

Parameter	Variable	PRCC[a]
Frequency of ketolide-resistant strains as output		
Frequency of ketolide exposure in adults (>15 years)	α_{33}	0.3
(Duration of antibiotic exposure)$^{-1}$	γ	−0.7
(Time until treatment acts)$^{-1}$	v	0.6
Probability of S→R incremental resistance of macrolide/ketolide	p_4	0.22
Frequency of multiresistant strains as output		
Frequency of exposure		
β-Lactam in children (2–15 years)	α_{12}	0.1
β-Lactam in adults (>15 years)	α_{13}	0.2
Ketolide in young children (<2 years)	α_{31}	0.1
Macrolide in adults (>15 years)	α_{23}	0.1
(Duration of antibiotic exposure)$^{-1}$	γ	−0.6
(Duration of colonization in adults)$^{-1}$	λ_3	0.1
(Time until treatment acts)$^{-1}$	v	0.6
Vaccination rate	v	−0.2

[a]Partial rank correlation coefficient (PRCC) indicates the degree of monotonicity between a specific input variable and a particular outcome variable. The sign of the PRCC indicates the qualitative relationship between input and output variables. The magnitude indicates the importance of uncertainty in estimating the value of the input variable in contributing to the imprecision in predicting the value of the outcome variable.

doi:10.1371/journal.pone.0002089.t002

Therefore, R_K emergence would most likely be delayed in practice, but at most by the length of the progressive replacement period. Likewise all other kinetic steps would occur later.

The model uses several simplifications regarding the diversity of *S. pneumoniae* ecology and the results presented should be interpreted in the context of the following 3 limitations. First, our simulation did not examine the time required for pneumococci to acquire a new R_K mechanism, but rather that needed to reach an epidemiologically meaningful resistance level in the population. At present, few R_K strains exist in the community [37]; therefore, we focused here on the time needed to select and spread these resistant strains depending on the different drug-use scenarios (figure 4). Second, the possibility of colonization (and transmission) with several strains having different resistance patterns was not considered in this study. Lastly, serotypes were grouped according to their inclusion in the PCV7 rather than individually modeled. A higher level of details could be achieved, for instance using serotype-specific duration of carriage or immunity to *S. pneumoniae* [43]. However, the main conclusions regarding the impact of ketolides on the emergence and progression of multiresistance would not be affected by these latter choices.

In our sensitivity analysis, the parameters that caused the largest changes in results were: the frequencies and duration of antibiotic exposure (when they increased, the proportion of resistant strains increased); and the mean time until treatment acts (when was shorter, the mean time for resistance selection took longer and resistance became more prevalent). When antibiotics eliminate sensitive strains more quickly, the opportunity for sensitive strains to become resistant is decreased; however, once resistance has emerged, resistant strains have a stronger selective advantage.

It has been suggested [44,45] that the transmissibility of resistant strains could be lower than that of susceptible strains because resistance acquisition could imply a fitness cost. We did not include any fitness difference in our model. In terms of prediction, we would expect that introducing fitness cost for resistant strains, which increases with multiresistance, would delay the second-wind rise of multiresistance in non-vaccine strains. To date, however, biological evidence on this possibility at the human level is sorely lacking [46].

Recently, the US Food and Drug Administration approved a new label for ketolides, removing specific indications (acute bacterial sinusitis and acute exacerbation of chronic bronchitis) and adding warnings and contraindications [47]. This new labeling was incited by a rare hepatitis linked to ketolide use [48,49]. Consequently, the ketolide-use benefit predicted by the model should be balanced by the incidence of severe adverse effects. At this point, precise quantification of the costs, morbidity and mortality associated with pneumococcal antibiotic resistance becomes urgent [50–52]. Modeling, complemented with such data, should enable estimation of benefits and risks and should become a real support for public health decision-making.

Today, the only available ketolide drug, telithromycin, is approved for use only in adults, although children represent a large portion of antibiotic users. However, other new ketolide-class antibiotics, with the same activity as telithromycin, like cethromycin, are being developed [53,54] and could be prescribed to children in the future. In that context, the model predictions could show how the use of such an antibiotic innovation could impact the global pattern of resistance, at the population level.

We want to underline that the main pathways for resistance control remain the global reduction of antibiotic consumption, generalized PCV7 immunization of young children, and cautious and appropriate use of antibiotics at the individual level. While the results of this study emphasize the potential benefits of a partial replacement of currently used antibiotics by a new antibiotic class, our conclusion is not to encourage the wide use of ketolides but to demonstrate that innovation could be a complementary way to reduce antibacterial resistance at the community level.

According to our model, restriction of ketolide prescriptions to adults, even at a high replacement rate, would have a limited effect on the global resistance pattern and would mainly lead to clinical success. When extended to children, ketolide use would be associated with only a short-term positive effect. Using a model that included age-structured population and specific resistance and multiresistance mechanisms (cross-resistance and co-resistances), our findings are in agreement with the situation described by Wang and Lipsitch [55]: upgrading antibiotic use within a class (fluoroquinolones vs macrolides/ketolides here) would lead to a trade-off between high prevalence of highly multiresistant strains and successful treatment. Facing the choice between enhancing therapeutic success and controlling global resistance, these models can be useful for decision-makers.

In conclusion, our simulation results predict that, in a population with widespread use of PCV7 and rational use of antibiotics, antibiotic innovation, prescribed to all age groups, particularly children, could have an added impact on multiresistance rates: the more the new drug is prescribed, the slower multiresistance would diffuse. However, at the same time, the more this new drug is used, the faster new multiresistant pneumococcal strains ($(I_P/R_P)+R_M+R_K$ strains here) would be selected.

Paradoxical as it may seem, to prevent community-wide dissemination of strains simultaneously resistant to all available antibiotics, the optimal solution for the next 20-years, would be to

switch antibiotics totally, preserving one or more of the older drugs for which non-resistant strains still exist.

Acknowledgments

The authors thank Claire Bernède-Bauduin for her statistical guidance in this project and for her advice on writing the manuscript and Anne Thiebaut for helpful comments.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: PB LO LT DG. Performed the experiments: LO. Analyzed the data: LO. Contributed reagents/materials/analysis tools: LO LT RL HD. Wrote the paper: PB LO LT DG. Other: Performed the modeling and simulation parts: LO. Provided the French antibiotic resistance data: EV. Participated in identifying pertinent parameters for an adequate construction of the model: HD RL.

References

1. Davis SR (2000) The state of antibiotic resistance surveillance: an overview of existing activities and new strategies. Mil Med 165: 35–39.
2. Tomasz A (1997) Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 24: S85–88.
3. Levy SB, Marshall B (2004) Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med 10: S122–S129.
4. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, et al. (2000) Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995–1997. Am J Public Health 90: 223–229.
5. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM (1996) Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. Lancet 348: 271–272.
6. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) (2006) Annual Report 2005. Available: http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports.
7. Cassell GH, Mekalanos J (2001) Development of antimicrobial agents in the era of new and reemerging infectious diseases and increasing antibiotic resistance. JAMA 285: 601–605.
8. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. (2003) Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein–polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348: 1737–1746.
9. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, et al. (2006) Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 354: 1455–1463.
10. Pichichero ME, Casey JR (2007) Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. JAMA 298: 1772–1778.
11. Riedel S, Beekmann SE, Heilmann KP, Richter SS, Garcia-de-Lomas J, et al. (2007) Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 26: 485–490.
12. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) (2007) Indices et series statistiques. Demographie. Available: http://www.insee.fr/fr/home/home_page.asp. Accessed January 2005.
13. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, et al. (2004) Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. Clin Infect Dis 38: 632–639.
14. Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, Gwaltney JMJ (1975) Spread of *Streptococcus pneumoniae* in families. I. Carriage rates and distribution of types. J Infect Dis 132: 55–61.
15. Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, Melander E, Molstad S, et al. (1997) Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. Clin Infect Dis 25: 1113–1117.
16. Melegaro A, Gay NJ, Medley GF (2004) Estimating the transmission parameters of pneumococcal carriage in households. Epidemiol Infect 132: 433–441.
17. Cauchemez S, Temime L, Valleron AJ, Varon E, Thomas G, et al. (2006) *S. pneumoniae* transmission according to inclusion in conjugate vaccines: Bayesian analysis of a longitudinal follow-up in schools. BMC Infect Dis 6: 14.
18. Hogberg L, Geli P, Ringberg H, Melander E, Lipsitch M, et al. (2007) Age- and serogroup-related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant pneumococci. J Clin Microbiol 45: 948–952.
19. (2002) Advice of the French Superior Council on Public Health (section on transmissible diseases) relative to vaccination by heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar). Meeting of March 8, 2002. Arch Pediatr 9: 862–864.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2000) Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of PCV7 in the USA. MMWR 49: 1–38.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2004) Updated recommendations for use of pneumococcal conjugate vaccine. MMWR 53: 177–178.
22. Institut de Veille Sanitaire (InVS) (2006) Calendrier vaccinal 2006. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 29–30: 212.
23. Temime L, Guillemot D, Boelle PY (2004) Short- and long-term effects of pneumococcal conjugate vaccination of children on penicillin resistance. Antimicrob Agents Chemother 48: 2206–2213.
24. Temime L, Guillemot D, Boelle PY (2006) Pneumococcal resistance in the postvaccine era. Pediatr Infect Dis J 25: 382–383.
25. French National Health Insurance. French Surveillance of Antimicrobial Consumption Program, CNAM-TS and CANAM. Available: http://www.ameli.fr/.
26. Hakenbeck R, Grebe T, Zahner D, Stock JB (1999) beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae*: penicillin-binding proteins and non-penicillin-binding proteins. Mol Microbiol 33: 673–678.
27. Wierzbowski AK, Boyd D, Mulvey M, Hoban DJ, Zhanel GG (2005) Expression of the mef(E) gene encoding the macrolide efflux pump protein increases in *Streptococcus pneumoniae* with increasing resistance to macrolides. Antimicrob Agents Chemother 49: 4635–4640.
28. Leclercq R (2002) Will resistance to ketolides develop in *Streptococcus pneumoniae*? J Infect 44: 11–16.
29. Goldstein F, Vidal B, Kitzis MD (2005) Telithromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Emerg Infect Dis 11: 1489–1490.
30. Farrell DJ, Jenkins SG, Brown SD, Patel M, Lavin BS, et al. (2005) Emergence and spread of *Streptococcus pneumoniae* with erm(B) and mef(A) resistance. Emerg Infect Dis 11: 851–858.
31. Leclercq R (2001) Overcoming antimicrobial resistance: profile of a new ketolide antibacterial, telithromycin. J Antimicrob Chemother 48: 9–23.
32. Sommet A, Sermet C, Boelle PY, Tafflet M, Bernède C, et al. (2004) No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community. J Antimicrob Chemother 54: 524–528.
33. Geslin P, Fremaux A, Sissia G, Spicq C, Zberrane S (1992–2000) Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapports d'activité.
34. Varon E, Gutmann L (2003) Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2003: Epidémiologie 2002.
35. Varon E, Gutmann L (2005) Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2005: Epidémiologie 2004.
36. Decousser JW, Ovetchkine P, Collignon A, Chaplain C, Estrangin E, et al. (2004) Multicentre study of the molecular epidemiology, serotypes and antimicrobial susceptibility patterns of invasive *Streptococcus pneumoniae* invasive isolated from children in the Ile de France area. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23: 27–33.
37. Farrell DJ, File TM, Jenkins SG (2007) Prevalence and antibacterial susceptibility of mef(A)-positive macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* over 4 years (2000 to 2004) of the PROTEKT US Study. J Clin Microbiol 45: 290–293.
38. Blower SM, Dowlatabadi H (1994) Sensitivity and uncertainty analysis of complex models of disease transmission: an HIV Model, as an example. International Statistical Review 62: 229–243.
39. Lipsitch M (1999) Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. Emerg Infect Dis 5: 336–345.
40. Lipsitch M (2001) Measuring and interpreting associations between antibiotic use and penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis 32: 1044–1054.
41. Temime L, Boelle PY, Courvalin P, Guillemot D (2003) Bacterial resistance to penicillin G by decreased affinity of penicillin-binding proteins: a mathematical model. Emerg Infect Dis 9: 411–417.
42. Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, et al. (2005) Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. Lancet 365: 855–863.
43. Malley R, Srivastava A, Lipsitch M, Thompson CM, Watkins C, et al. (2006) Antibody-independent, interleukin-17A–mediated, cross-serotype immunity to pneumococci in mice immunized intranasally with the cell wall polysaccharide. Infect Immun 74: 2187–2195.
44. Andersson DI (2006) The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions? Curr Opin Microbiol 9: 461–465.
45. Trzcinski K, Thompson CM, Gilbey AM, Dowson CG, Lipsitch M (2006) Incremental increase in fitness cost with increased beta-lactam resistance in pneumococci evaluated by competition in an infant rat nasal colonization model. J Infect Dis 193: 1296–1303.
46. Rozen DE, McGee L, Levin BR, Klugman KP (2007) Fitness costs of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 51: 412–416.
47. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2007) Updated label for Ketek (telithromycin). Available: http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/telithromycin/. Accessed May 2007.
48. Ross DB (2007) The FDA and the case of Ketek. N Engl J Med 356: 1601–1604.
49. Soreth J, Cox E, Kweder S, Jenkins J, Galson S (2007) Ketek–the FDA perspective. N Engl J Med 356: 1675–1676.
50. Desenclos JC, Guillemot D (2004) Consequences of bacterial resistance to antimicrobial agents. Emerg Infect Dis 10: 759–760.

51. Moroney JF, Fiore AE, Harrison LH, Patterson JE, Farley MM, et al. (2001) Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. Clin Infect Dis 33: 797–805.
52. McGowan JE Jr (2001) Economic impact of antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis 7: 286–292.
53. Talbot GH, Bradley J, Edwards JE Jr, Gilbert D, Scheld M, et al. (2006) Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 42: 657–668.
54. Jorgensen JH, Crawford SA, McElmeel ML, Whitney CG (2004) Activities of cethromycin and telithromycin against recent North American isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 48: 605–607.
55. Wang YC, Lipsitch M (2006) Upgrading antibiotic use within a class: tradeoff between resistance and treatment success. Proc Natl Acad Sci U S A 103: 9655–9660.

Chapitre VI - Modéliser pour anticiper les conséquences de la vaccination antipneumococcique

VI.1. Contexte – Vaccination par les vaccins conjugués et échappement vaccinal

Parmi les mesures de santé publique mises en place ces dernières années, la vaccination des jeunes enfants par le vaccin conjugué pneumococcique 7-valent (PCV) est sans doute celle qui a eu l'impact le plus fort sur l'incidence des infections à pneumocoque chez l'enfant. De plus, bien que seuls les nourrissons aient été vaccinés, le PCV protégeant non seulement contre les infections mais aussi contre le portage asymptotique des bactéries, une immunité de groupe a été observée (Kyaw et al., 2006). Ainsi, l'usage du PCV semble avoir réellement modifié l'épidémiologie du pneumocoque. En particulier, une forte diminution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque a été observée dans tous les pays où le vaccin était utilisé. De plus, les 7 sérotypes inclus dans le vaccin étant les sérotypes les plus invasifs[10] mais aussi les plus résistants aux β-lactamines, une diminution des taux de résistance du pneumocoque a été également été observée (Dagan et al., 2008 ; Whitney et al., 2003).

Cependant, quelques éléments rendent incertaine l'efficacité du PCV à long terme. **Des études épidémiologiques ont rapporté l'existence d'un remplacement écologique[11] des types inclus dans le vaccin par des types non inclus dans le vaccin**, notamment chez les individus

[10] Observés aux USA

[11] Malgré de nombreuses publications allant dans le sens du remplacement, sa réalité reste pourtant un débat dans la communauté scientifique. Certains auteurs attribuent l'observation de nouvelles souches soit au hasard, soit à l'existence d'une colonisation multiple chez l'homme : les souches non-vaccinales étaient déjà présentes chez les hôtes mais peu rapportées car minoritaires, la plupart des études n'analysant que la souche majoritaire (Dagan, 2008).

vaccinés (Dagan et al., 2008; Kyaw et al., 2006 ; Singleton et al., 2007). D'autres travaux ont mis en évidence l'émergence de types non-vaccinaux très résistants (Pichichero et al., 2007). Certains auteurs ont suggéré que ce phénomène de remplacement pourrait, à long terme, annuler l'effet du vaccin sur la colonisation et l'incidence des infections par pneumocoque (Lipsitch, 1999; Temime et al., 2004).

La sélection des souches non-vaccinales associée à l'usage du PCV et menant au possible « remplacement des souches vaccinales » est analysée à partir de deux modèles simples présentés en annexe (Annexe 1). À partir de ces modèles simples, deux aspects majeurs du remplacement sont analysés. D'une part **la vitesse de remplacement vaccinal** : les résultats montrent qu'elle dépend fortement du taux de vaccination dans la population. D'autre part, **l'ampleur du remplacement** : elle dépendrait pour sa part des paramètres de compétition et de synergie existant entre les souches de pneumocoque incluses et non-incluses dans le vaccin.

Cependant, le remplacement vaccinal ne constitue pas un réel phénomène d'échappement des souches de pneumocoque au vaccin. Il est vraisemblable que, comme pour la résistance aux antibiotiques, des **événements génétiques rares**, conférant aux bactéries une **résistance au vaccin**, surviennent chez des souches de pneumocoque et puissent être sélectionnés.

Ainsi, les souches de pneumocoque très invasives ou résistantes dont le sérotype est inclus dans le vaccin pourraient modifier leur capsule et changer de type capsulaire. Ce phénomène est appelé **« switch » capsulaire** (Long, 2005; Munoz-Almagro et al., 2008). Un tel phénomène peut mener à l'émergence de nouveaux clones échappant à l'immunité conférée par le vaccin conjugué. De plus, dans une population vaccinée, la souche mutée bénéficie d'un avantage sélectif par rapport aux souches vaccinales naturelles. Bien que le « switch » soit un événement rare, un usage important du vaccin pourrait sélectionner les souches mutées chez les individus vaccinés.

Dans quelle mesure l'avantage épidémique conféré par une forte couverture vaccinale aux souches « switchées » peut-il limiter les effets bénéfiques du vaccin en termes d'infections invasives à pneumocoque ? La rareté du « switch » rend difficile la conception d'études d'investigations permettant l'étude de ce phénomène. Dans ce cadre, la modélisation devrait permettre de quantifier, au niveau de la population, l'impact des phénomènes d'échappement au vaccin d'ordre génétique sur l'incidence des infections invasives.

VI.2. Anticiper les conséquences du « switch » capsulaire

Dans cette partie, un modèle mathématique est construit afin de quantifier les conséquences potentielles du « switch » capsulaire en termes d'incidence d'infections invasives à pneumocoque. Une revue préalable de la littérature des études et des données disponibles concernant le « switch » capsulaire est réalisée afin d'estimer la fréquence moyenne d'apparition de l'événement génétique dans la population, en particulier chez les individus vaccinés.

a. Le modèle

i) Description du modèle

Le modèle décrit la dynamique de transmission des souches de pneumocoque dans une population partiellement vaccinée par le vaccin conjugué PCV. Outre le phénomène de remplacement vaccinal, il prend en compte le phénomène de « switch » capsulaire.

Le modèle prenant en compte la vaccination par le PCV, les individus sont différenciés en fonction de leur âge : les enfants de moins de 2 ans qui sont vaccinés par le PCV avec un taux v ; et les individus plus âgés.

Colonisation. À chaque instant, les individus sont répartis dans les compartiments en fonction de leur colonisation et des spécificités des souches dont ils sont porteurs. Le compartiment des individus **non-colonisés** est noté **U** (pour uncolonized). Les souches de pneumocoques sont différenciées en fonction de leur inclusion dans le vaccin : les 7 **sérotypes inclus dans le vaccin** sont notés **V** et les **sérotypes naturellement non-vaccinaux** sont notés **N** [12].

Dans le modèle, nous faisons l'hypothèse que les évènements naturels de « switch » sont symétriques et que les transformations de V→N et de N→V se compensent. Ainsi, seuls les évènements de « switch » pouvant être sélectionnés par le vaccin, c'est-à-dire les transformations V→N chez les individus vaccinés sont spécifiquement modélisés.

Ainsi, les souches de types V dont la capsule est modifiée sont appelées **souches « switchées »**

[12] La notation du compartiment non-vacciné est différente dans ce modèle, du fait de la prise en compte de phénomènes de colonisations multiples. Ici NV représente les individus porteurs simultanément des souches V et N.

et notées **S**.

Transmission. La colonisation des individus U a lieu par contact avec des individus colonisés. La fréquence de ces contacts, qui dépend de l'âge des individus, est définie par la matrice de contacts infectants $\beta = (\beta_{ij})_{i,j\in\{1,2\}}^2$. Comme dans le modèle précédent, la matrice est supposée symétrique et les taux de contact intra-classe sont supposés diminuer avec l'âge : $\beta_{11} > \beta_{22}$.

« Fitness », colonisation multiple et compétition. Une différence de « fitness » entre les souches V et N ainsi que la possibilité de colonisation par deux souches sont modélisées. Ainsi, les souches non-vaccinales sont supposées moins épidémiques (leur β est inférieur). Les individus peuvent porter simultanément des **souches V et N (VN)**, de **souches V et S (VS)** ou de **souches S et N (SN)**. Sous l'hypothèse de l'existence d'un phénomène de compétition entre les souches au sein de l'hôte, l'acquisition d'une nouvelle souche pour un individu déjà colonisé est supposée moins fréquente que pour un individu non-colonisé.

Infections invasives. Les individus colonisés ont une probabilité p d'être infectés. Cette probabilité dépend de l'âge et du sérotype de la souche colonisatrice, les sérotypes vaccinaux étant connus pour être les plus virulents (Lipsitch et al., 2007; Sleeman et al., 2006). Dans le modèle, les infections invasives ne sont pas explicitement modélisées mais leur incidence moyenne est calculée chaque année à partir du nombre d'acquisitions de pneumocoque et de p.

Le schéma du modèle est présenté Figure 14. Comme dans les modèles précédents, les flux entre les compartiments du modèle sont caractérisés par **les variables d'entrée** suivantes:

- **Les paramètres liés à l'hôte et au vaccin** : taux de vaccination des individus âgés de moins de 2 ans (v), durée de l'immunité conférée par le vaccin ($1/d_v$) ;
- **Les paramètres liés à la bactérie et à l'hôte** : durée de colonisation en fonction de l'âge $(1/\lambda_i)_{\{1,2\}}$, matrice des taux de transmission au sein et entre les classes d'âge $(\beta_{ij})_{\{1,2\}\times\{1,2\}}$; paramètre de compétition au sein de l'hôte réduisant la probabilité d'acquisition d'une souche lorsque l'individu est déjà porteur ; rapport des « fitness » entre souches V et N ; paramètre de pathogénicité de la souche correspondant au taux d'infection par porteur ;
- **Les paramètres liés à la bactérie et au vaccin** : taux de « switch » chez les individus vaccinés.

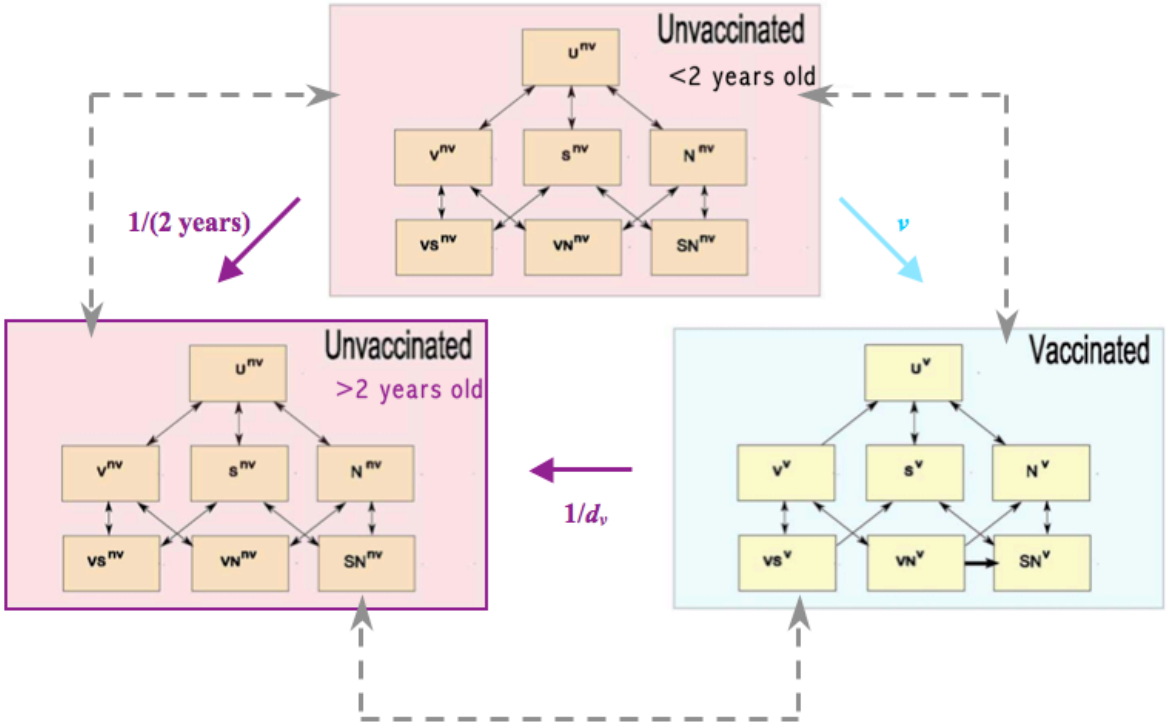


Figure 14. Structure du modèle.

Les individus sont non-colonisés (U) ou colonisés par un sérotype vaccinal (V), non-vaccinal (N) ou switché (S). La colonisation multiple est modélisée (VS, VN, SN). Le modèle est structuré en fonction de l'âge (<2 ans et >2 ans). Les transmissions entre les classes d'âges sont indiquées par les flèches pointillées grises. La vaccination des nourrissons a lieu avec un taux v, l'immunité induite par le vaccin durant en moyenne $1/d_v$. Chez les individus vaccinés, les souches vaccinales ne persistent pas, elles peuvent cependant « switcher » de V à S, lorsqu'ils sont porteurs à la fois de V et N (flèche épaisse).

ii) Simulations numériques

Les équations déterministes ont été programmées en C et intégrées par la méthode d'approximation de Runge-Kutta (Press, 1992). Les effectifs de chaque compartiment sont calculés numériquement sur la période de simulation.

Les données extraites des études sélectionnées dans la revue nous ont permis d'estimer une fréquence de switch naturel (c'est-à-dire non induit par le vaccin) : 1.5×10^{-3}/semaine [4.6×10^{-5}, 4.8×10^{-3}]. Cependant, ces données disponibles ne nous permettent pas d'estimer une valeur de cette fréquence chez les individus vaccinés. Par conséquent, les simulations sont réalisées pour des valeurs du taux de « switch » chez les individus vaccinés variant de 0 à 10^{-2}/semaine, le taux de vaccination des nourrissons dans la population étant supposé élevé (90%).

Les effectifs des compartiments fournissent des données de prévalence et le nombre d'acquisitions des différents types dans la population est comptabilisé à chaque pas de temps.

L**'incidence des infections invasives** est calculée en multipliant, pour les différents sérotypes, le nombre d'acquisitions par les paramètres de pathogénicité correspondant (*p)* et constitue la variable de sortie du modèle.

Afin de déterminer l'impact du choix des valeurs des paramètres sur les prédictions du modèle et de mettre en évidence les paramètres importants pour nos variables d'intérêt, une analyse de sensibilité du modèle est réalisée (Blower, 1994).

b. Principaux résultats

Le modèle est utilisé pour quantifier l'excès de risque d'infection invasive lié au phénomène de « switch ». Des simulations sont réalisées pour une fréquence de « switch » capsulaire chez les individus vaccinés variant de 0 à 10^{-2}/semaine.
Les prédictions du modèle montrent que, du fait de la potentielle compétition entre souches switchées et souches non-vaccinales dans les populations vaccinées, il est vraisemblable que cinq ans après l'introduction du vaccin, le nombre d'infections invasives ayant pour origine des souches « switchées » reste faible. Ces résultats suggèrent que le phénomène de « switch » capsulaire ne devrait pas être à l'origine, à court terme, d'un échappement conséquent au vaccin conjugué.

c. Discussion et perspectives

Les résultats suggèrent un impact faible du « switch » sur l'effet bénéfique de la vaccination à court terme. Cependant, la question doit également se poser à long terme.
Si la couverture vaccinale est importante, il est vraisemblable que seules des souches non vaccinales (N) et/ou « switchées » (S) persistent dans la population après plusieurs années. Dans le modèle, le « switch » capsulaire des souches n'est pas associé à un coût en « fitness ». Bien que peu de données existent concernant l'épidémicité des souches « switchées », la distribution des souches, à long terme, pourrait dépendre significativement de la différence de « fitness » existant entre les souches S et les souches N. En effet, sous l'hypothèse que les souches « switchées » conserveraient une épidémicité supérieure aux souches non-vaccinales, les souches S pourraient recoloniser la population et atteindre une prévalence comparable à celle des souches V durant la période pré-vaccinale (cf. Figure 15).

Par ailleurs, l'hypothèse selon laquelle la pathogénicité des souches V ne serait pas modifiée par le phénomène de « switch » peut être discutée. Il a été suggéré que la capsule pourrait être associée à des facteurs de virulence du pneumocoque (Tomasz, 2000). Cependant, la pathogénicité des souches « switchées » reste encore mal connue et certains auteurs rapportent des souches S dont la pathogénicité n'avait pas été affectée (Sandgren et al., 2004). Dans le cadre de ce travail, introduire une diminution de la pathogénicité liée au « switch » pourrait réduire l'incidence prédite.

Les antibiotiques ne sont pas pris en compte dans ce modèle alors même que les souches vaccinales ont la particularité de présenter de forts taux de résistance aux antibiotiques. Dans une population exposée à la fois au vaccin et aux antibiotiques, les souches vaccinales « switchées » auraient un double avantage sélectif, conféré à la fois par le vaccin (vis-à-vis des souches vaccinales naturelles) et par la pression antibiotique (vis-à-vis des souches non-vaccinales plus sensibles). La prise en compte de l'exposition antibiotique pour l'anticipation de l'échappement au vaccin constitue une des perspectives de ce travail.

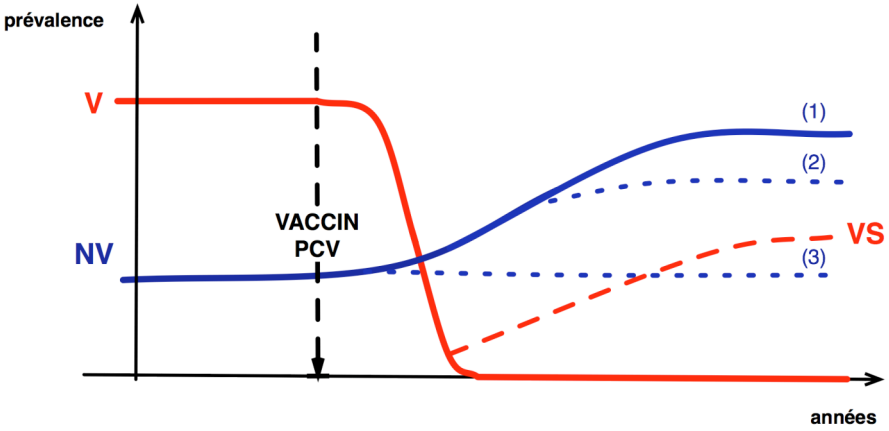


Figure 15. Différents scenarii possibles de remplacement vaccinal.

Les différents scenarii de remplacement sont présentés. La proportion de souches initialement incluses dans le vaccin est représentée en rouge (V) et la proportion de souches non-vaccinales en bleue (NV). Le niveau de remplacement des souches vaccinales par les souches non-vaccinales (courbes (1), (2) et (3)) dépend à la fois de la différence d'épidémicité et des phénomènes de compétitions qui existent entre les souches. La diffusion des souches « switchées » (VS) devrait dépendre du coût en épidémicité associé au "switch".

d. Troisième article

Ces résultats ont donné lieu à un article publié en septembre 2008 dans la revue PLoS ONE.

L. Temime, P-Y. Boëlle, L. Opatowski, D. Guillemot. Impact of Capsular Switch on IPD Incidence in a Vaccinated Population. PLoS ONE. 2008.

Impact of Capsular Switch on Invasive Pneumococcal Disease Incidence in a Vaccinated Population

Laura Temime[1]*, Pierre-Yves Boelle[2,3], Lulla Opatowski[4,5,6], Didier Guillemot[4,5,6]

1 CNAM, Paris, France, **2** INSERM UMR-S707, Paris, France, **3** Université Pierre et Marie Curie, Paris, France, **4** Institut Pasteur, PhEMI, Paris, France, **5** INSERM, U 657, Paris, France, **6** Faculté de Médecine Paris Ile de France Ouest, Université Versailles Saint Quentin, Versailles, France

Abstract

Background: Despite the dramatic decline in the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) observed since the introduction of conjugate vaccination, it is feared that several factors may undermine the future effectiveness of the vaccines. In particular, pathogenic pneumococci may switch their capsular types and evade vaccine-conferred immunity.

Methodology/Principal Findings: Here, we first review the literature and summarize the available epidemiological data on capsular switch for *S. pneumoniae*. We estimate the weekly probability that a persistently carried strain may switch its capsule from four studies, totalling 516 children and 6 years of follow-up, at 1.5×10^{-3}/week [4.6×10^{-5}–4.8×10^{-3}/week]. There is not enough power to assess an increase in this frequency in vaccinated individuals. Then, we use a mathematical model of pneumococcal transmission to quantify the impact of capsular switch on the incidence of IPD in a vaccinated population. In this model, we investigate a wide range of values for the frequency of vaccine-selected capsular switch. Predictions show that, with vaccine-independent switching only, IPD incidence in children should be down by 48% 5 years after the introduction of the vaccine with high coverage. Introducing vaccine-selected capsular switch at a frequency up to 0.01/week shows little effect on this decrease; yearly, at most 3 excess cases of IPD per 10^6 children might occur due to switched pneumococcal strains.

Conclusions: Based on all available data and model predictions, the existence of capsular switch by itself should not impact significantly the efficacy of pneumococcal conjugate vaccination on IPD incidence. This optimistic result should be tempered by the fact that the selective pressure induced by the vaccine is currently increasing along with vaccine coverage worldwide; continued surveillance of pneumococcal populations remains of the utmost importance, in particular during clinical trials of the new conjugate vaccines.

Citation: Temime L, Boelle P-Y, Opatowski L, Guillemot D (2008) Impact of Capsular Switch on Invasive Pneumococcal Disease Incidence in a Vaccinated Population. PLoS ONE 3(9): e3244. doi:10.1371/journal.pone.0003244

Editor: Adam J. Ratner, Columbia University, United States of America

Received June 27, 2008; **Accepted** August 18, 2008; **Published** September 19, 2008

Copyright: © 2008 Temime et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: laura.temime@cnam.fr

Introduction

Pneumococcal disease is a major cause of mortality and morbidity worldwide. In the United States alone, *S. pneumoniae* was responsible for 3 000 cases of meningitis, 500 000 cases of pneumonia, and 7 000 000 cases of otitis media each year before the introduction of conjugate vaccination in 2000 [1].

A heptavalent pneumococcal conjugate vaccine has been available for a few years. This vaccine covers the 7 most frequently carried pneumococcal serotypes in the United States, which are also among the most invasive serotypes. Since its introduction, a marked decrease in the incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) has been reported [2]. Because of herd immunity, this decrease is not restricted to vaccinated children and has been observed in the entire population [2,3].

Nevertheless, several factors may undermine the efficacy of the vaccine. Several studies have reported evidence of replacement of vaccine serotypes by non-vaccine serotypes in vaccinated populations [4,5]. Mathematical models have suggested that this may in the long term cancel the impact of vaccination on pneumococcal colonization rates [6,7] and lessen its impact on IPD incidence [8].

Another worrying factor is the suspicion that some highly invasive or antibiotic resistant pneumococci may have a propensity to switch their capsular type, thereby evading vaccine-conferred immunity [9–11]. Several studies have indeed reported the emergence in vaccinated populations of new pneumococcal clones expressing non-vaccine serotypes, but genetically closely related to vaccine serotypes [9,11–14]. In particular, since the introduction of conjugate vaccination, serotype 19A has emerged as the predominant invasive pneumococcal serotype in the United States [15]. Molecular epidemiology analyses suggest that this increase is largely attributable to the expansion of capsular switch variants [16]. However, evidence of capsular switch has also been reported in *S. pneumoniae* before the vaccination era, and the influence of the conjugate vaccine remains unclear [9,17,18]. Furthermore, little is known on the actual frequency at which pneumococci may switch their capsular type [18,19].

In this study, we first review 4 studies presenting longitudinal data on pneumococcal carriage in the population to estimate the frequency of "natural" vaccine-independent capsular switch. Since it is suspected that conjugate vaccination may favour selection of capsular switch in vaccine-covered or related serotypes [9,14], we

specifically investigate this possibility from those of the studies which also provide data on the vaccination status of individuals.

Secondly, we use the gathered information in a mathematical model of pneumococcal transmission to quantify the possible changes induced by capsular switch on the incidence of invasive pneumococcal disease in vaccinated populations.

Methods

Review on pneumococcal capsular switch

In this article, we distinguish between "natural" capsular switch, which is the propensity for a pneumococcal strain to switch its capsular type independently of its environment, and vaccine-selected capsular switch, which results from the selective pressure of conjugate vaccination on pneumococcal strains. The vaccine-selected capsular switch phenomenon is added to the natural capsular switch phenomenon in vaccinated individuals.

Search strategy and selection criteria for the review. Data for the review were identified by a systematic search of Medline and references from relevant articles. Search terms were "longitudinal" (or "birth", "scheduled", "month*", "week*", "age*"), "surveillance" (or "cohort", "trial", "monitor*", follow*"), "colonization" (or "carriage"), "isolate*" (or "sample*"), "serotype*" (or "genetic*", "multilocus", "capsul*", "molecular") and "pneumoniae" (or "pneumococc*").

English and French language papers were reviewed. We included only those studies which provided detailed longitudinal data on pneumococcal carriage in a population with information on serotypes and MLST genotypes of carried isolates at all sampling times, as well as reports on observed capsular switches. Conversely, we excluded studies which did not provide detailed enough data.

Frequency of vaccine-independent "natural" capsular switch. Capsular switch events were defined in all studies as the consecutive isolation in persistently colonized individuals of two isolates that were identified by MLST as closely related, but that expressed different serotypes. The frequency of capsular switch in a study was estimated as the ratio of the number of observed switches by the total time during which switches may have occurred.

In order to obtain the denominator, which represented the time at risk for capsular switch, we computed the duration of observed persistent pneumococcal colonization for all children included in the study. For any given child, this was defined as the sum of all durations between 2 consecutive positive samplings in the course of the study. The time at risk was then calculated as the total duration of persistent pneumococcal colonization, cumulated over all children.

Investigation of vaccine-selected capsular switch. Vaccine-selected capsular switch events were defined as the consecutive isolation in persistently colonized vaccinated individuals of a vaccine and a non-vaccine isolate (in that order) that were identified by MLST as belonging to the same subtype. The frequency of vaccine-selected capsular switch was defined as the weekly probability for a vaccine-type strain colonizing a vaccinated individual to be selected after it has switched its capsular type in order to evade vaccine-conferred immunity.

Mathematical model of pneumococcal transmission in a vaccinated population

We developed a mathematical model of pneumococcal colonization in a partially vaccinated community (Figure 1). At any given time, individuals reside in a compartment according to their carrier status and to the characteristics of the pneumococcal strain they may carry. The model depends on several parameters, which are listed with their values in Table 1.

Capsular switch modeling. The model did not account for all switching, but only for "excess" vaccine-selected capsular switch, which may not be compensated. That is, we hypothesized that conjugate vaccination aided the selection of switched variants of the seven strains included in its formulation. The "natural" switch phenomenon, which affects all pneumococcal strains regardless of vaccination, needs not be explicitly modeled as switches to and from vaccine strains should compensate.

We investigated a frequency of vaccine-selected capsular switch in vaccinated individuals ranging from 0 (no vaccine-selected capsular switch) to 10^{-2}/week.

Model structure. The model structure is depicted in Figure 1. The seven serotypes covered by the heptavalent conjugate vaccine (vaccine serotypes, namely serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F, representing 58% of all strains in Europe) are distinguished from other serotypes (non-vaccine serotypes, representing 42% of all strains). Non-vaccine serotypes deriving from the capsular transformation of vaccine serotypes are further separated from "wild-type" non-vaccine serotypes. The vaccine is supposed to be 100% effective against colonization with vaccine serotypes.

Individuals in the model reside in one of 7 carriage states at any given time: non carriers; carriers of vaccine serotypes (V); carriers of non-vaccine serotypes deriving from the capsular switch of vaccine serotypes (S); carriers of "wild-type" non-vaccine serotypes (N); and multiple carriers who are colonized with two different isolates (VS, VN and SN). Because the model also takes into account the vaccination status, meaning that individuals can be either vaccinated or not vaccinated, as well as two age classes (<2 years old and >2 years old), there are 28 compartments in all.

Colonization modeling. Both the first acquisition of a pneumococcal strain and the acquisition of a second strain occurred following an infectious contact with a colonized individual. The frequency of these infectious contacts depended on the age and colonization status of the host, as well as on the strain involved.

Observed colonization rates with vaccine and non-vaccine serotypes in the pre-vaccine era suggest a reduced fitness in the latter, which might be expressed by a lower transmissibility [20]. Here, we supposed a 0.98 ratio between the frequencies of infectious contacts involving non-vaccine and vaccine serotypes. Switched serotypes were supposed to have the same fitness as vaccine serotypes.

In order to model competition, the probability of acquisition of a particular serotype was reduced by 50% in hosts already carrying another serotype [7].

The frequencies of infectious contacts with vaccine strains in uncolonized children and adults were calibrated to reflect observed colonization rates in the pre-vaccine era (40% in children under 2 years old [21], 20% for "adults" over 2 years old [22]; 58% of vaccine serotypes).

The mean duration of colonization was supposed to be the same for all types of strains in the model. The duration of pneumococcal colonization was estimated from the literature at 13.8 weeks in children <2 years old, and at 4.4 weeks in adults [23].

Invasiveness modeling. We simplified our description by assuming that all vaccine serotypes were invasive, whereas only a portion of wild-type non-vaccine serotypes were. We also hypothesized that capsular switch did not affect invasiveness, implying that non-vaccine serotypes deriving from the capsular transformation of vaccine serotypes remained invasive.

From colonization to invasive disease. Invasive pneumococcal disease (IPD) incidence was presumed to occur in a portion of incident colonization cases with invasive strains.

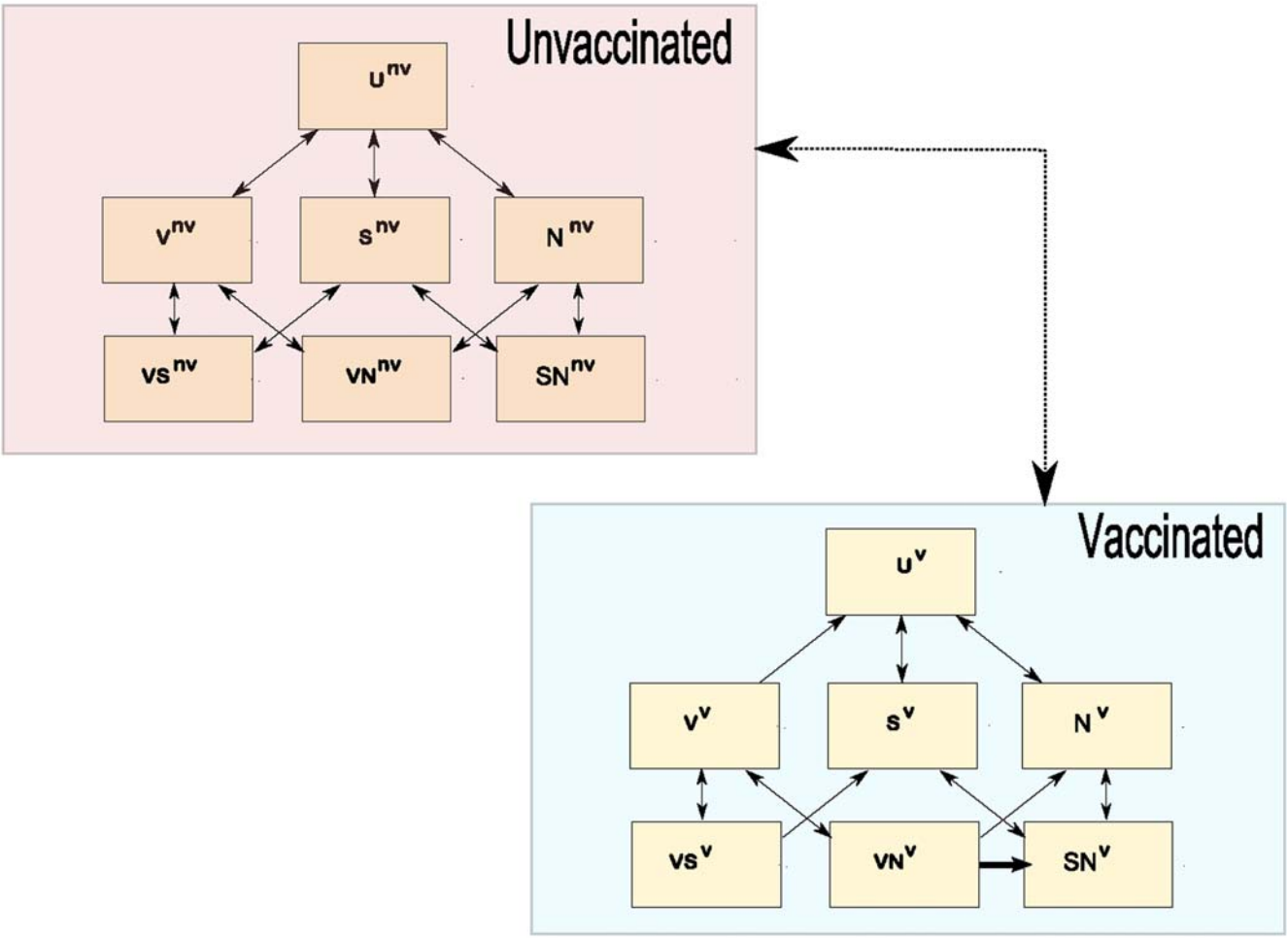


Figure 1. Model Structure within one age class. Individuals can be either uncolonized (U), colonized with vaccine serotypes (V), non-vaccine serotypes resulting from the capsular switch of a vaccine serotype (S) or wild-type non-vaccine serotypes (N). Dual colonization is allowed (VS, VN or SN). The model is structured into two age classes (children and adults). A portion of children are vaccinated, and vaccination immunity may last into adulthood. Vaccinated individuals can only acquire colonization with non-vaccine-type pneumococci. Switch events may occur in vaccinated individuals colonized with both vaccine and non-vaccine serotypes (VN) and are depicted by a bold arrow.
doi:10.1371/journal.pone.0003244.g001

A recently published study investigated serotype-specific invasiveness from longitudinal data on pneumococcal acquisition and infection in children <2 years old [23]. In this study, serotype-specific attack rates were defined as the ratio of the incidence of invasive pneumococcal disease to the incidence of acquisition and were calculated to determine the expected number of IPD cases for 100,000 acquisitions of each pneumococcal serotype. We used these serotype-specific attack rates to compute

Table 1. Estimation of the switch frequency (weekly probability for a persistently carried pneumococcal strain to switch its capsule).

Study	Number of reported switches	Cumulated persistent carriage duration (weeks, estimated)	Estimated switch frequency (weeks^{-1})
(Barnes et al) [27]	1	121	8.2×10^{-3}
(Sluijter et al)* [28]	1	169	5.9×10^{-3}
(Meats et al) [19]	0	3852	0
(Bogaert et al) [29]	3	3068	9.7×10^{-4}
Random effects pooled estimate from the 4 studies [30]			1.5×10^{-3} [4.6×10^{-5}–4.8×10^{-3}]

*Regarding the second study [28], it is to be noted that although the article provided the results of all positive samplings in chronological order for all children, it did not specify the corresponding sampling times. We therefore had to approximate the overall persistent colonization duration by supposing that all successive positive samplings occurred consecutively at a 1 month interval.
doi:10.1371/journal.pone.0003244.t001

the attack rate of vaccine serotypes (13 IPD cases/100,000 acquisitions), as well as the attack rate of invasive non-vaccine serotypes (25 IPD cases/100,000 acquisitions) and the attack rate of non-invasive non-vaccine serotypes (3.25 IPD cases/100,000 acquisitions) in children. For adults, it is thought that immunological history induces a reduction in attack rates [20,24]. We calculated adult attack rates by dividing children attack rates by 4.5, in order to reproduce the difference between observed incidences in children and adults in age-specific data on IPD [25].

We then determined the number of IPD cases/100,000 per annum from model predictions by multiplying the number of acquisitions of each strain type during a given year by the corresponding mean attack rate in each age class.

Sensitivity analysis. In order to evaluate the robustness of our results, we performed a sensitivity analysis of the model using the Latin hypercube sampling-partial rank correlation coefficients technique [26].

Results

Review on pneumococcal capsular switch

Selected studies (Table 2). Our systematic search of Medline retrieved 147 original articles. Four epidemiological studies providing data on capsular switch were found consistent with our requirements [19,27–29].

The first study [19] aimed specifically at estimating the frequency of serotype change. A birth cohort of a 100 infants was followed for 2 years. There was no evidence for any change of serotype due to capsular switch.

The second study [27] reported results from routine surveillance in a day care centre over 7 years; one capsular switch event was reported during an outbreak of colonization involving 14 children between May 1990 and December 1991.

In the third study [28], 19 children were monitored during the first 2 years of their life; one episode of capsular switch was reported.

The fourth and most recent study [29] was a randomized double-blind trial with the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine involving 383 children who were followed for 6 months; 3 episodes of capsular switch were reported.

Estimation of the "natural" vaccine-independent switch frequency. Switch frequencies estimated from the 4 selected studies are summarized in Table 1 and vary between 0 and 8.10^{-3}/week. We also computed a random effects pooled estimate of the switch frequency from all available data in the 4 studies, which included a total of 5 reported switches for an overall cumulated duration of persistent colonization of 5044 weeks (DerSimonian and Laird meta-analysis [30]). The estimated frequency was 1.5×10^{-3}/week (95% confidence interval, [4.6×10^{-5}/week–4.8×10^{-3}/week]).

Investigation of vaccine-selected "excess" capsular switch. Only one of the 4 selected studies provided data on the vaccination status of colonized individuals [29]. Two more studies of the impact of conjugate vaccination on pneumococcal colonization were identified [31,32]; these 2 studies looked at capsular switch but did not provide full individual data.

Neither of these studies provided any major evidence for an increased frequency of strains with suspected capsular changes among pneumococci isolated from the nasopharyngeal samples of vaccinees. In the last identified study [32], possible capsular switching from a non-vaccine serotype toward a vaccine serotype was detected once among 197 isolates collected over 1 year in vaccinated children.

As a whole, the available data was too scarce to allow any conclusions to be drawn regarding the possibility of an increased switch frequency due to the selective immunological pressure of vaccination.

Mathematical model: validation and predictions

We simulated the introduction of the heptavalent conjugate vaccine with 90% coverage, under various scenarios regarding the actual frequency of vaccine-selected capsular switch in vaccinated

Table 2. Model parameters.

Parameter	Estimated value	Reference
Mean duration of pneumococcal colonization in children	13.8 weeks	[23]
Mean duration of pneumococcal colonization in adults	4.4 weeks	**
Rate of infectious contacts among children	0.4 $weeks^{-1}$	**
Rate of infectious contacts between children and adults	0.25 $weeks^{-1}$	**
Rate of infectious contacts among adults	0.26 $weeks^{-1}$	**
Reduction of the acquisition probability in colonized individuals	50%	**
Non-vaccine isolates transmissibility-vaccine isolates transmissibility ratio (fitness parameter)	0.98	[36]
Attack rates in children (IPD cases per 100,000 acquisitions)		[23]
vaccine serotypes	13 IPD/100,000	
nonvaccine serotypes	6.5 IPD/100,000	
Attack rates in adults (IPD cases per 100,000 acquisitions)		[23,25]
vaccine serotypes	3 IPD/100,000	
nonvaccine serotypes	1.5 IPD/100,000	
Mean duration of vaccine immunity after 2 years old	10 years	[48]
Vaccine coverage	0–100%	
Vaccine-selected capsular switch frequency	0–10^{-2} $weeks^{-1}$	

**Value resulting from a calibration of the model in order to reproduce observed age-specific data on pneumococcal colonisation.

doi:10.1371/journal.pone.0003244.t002

individuals. Figure 2 depicts time changes in the colonizing pneumococcal population in the post-vaccine era, with a frequency of vaccine-selected capsular switch fixed at 0 (Figure 2a), 10^{-4}/week (Figure 2b) and 10^{-3}/week (Figure 2c). Figure 3 provides the yearly incidence of IPD in children 5 years after the introduction of the vaccine for vaccine-selected capsular switch frequencies between 0 and 10^{-2}/week; the pre-vaccination incidence is also presented as a reference.

"Long-term" pneumococcal population. Following the introduction of the vaccine, colonization with vaccine-type isolates decreased while colonization with non-vaccine-type isolates increased (Figure 2). Both the speed and the extent of this

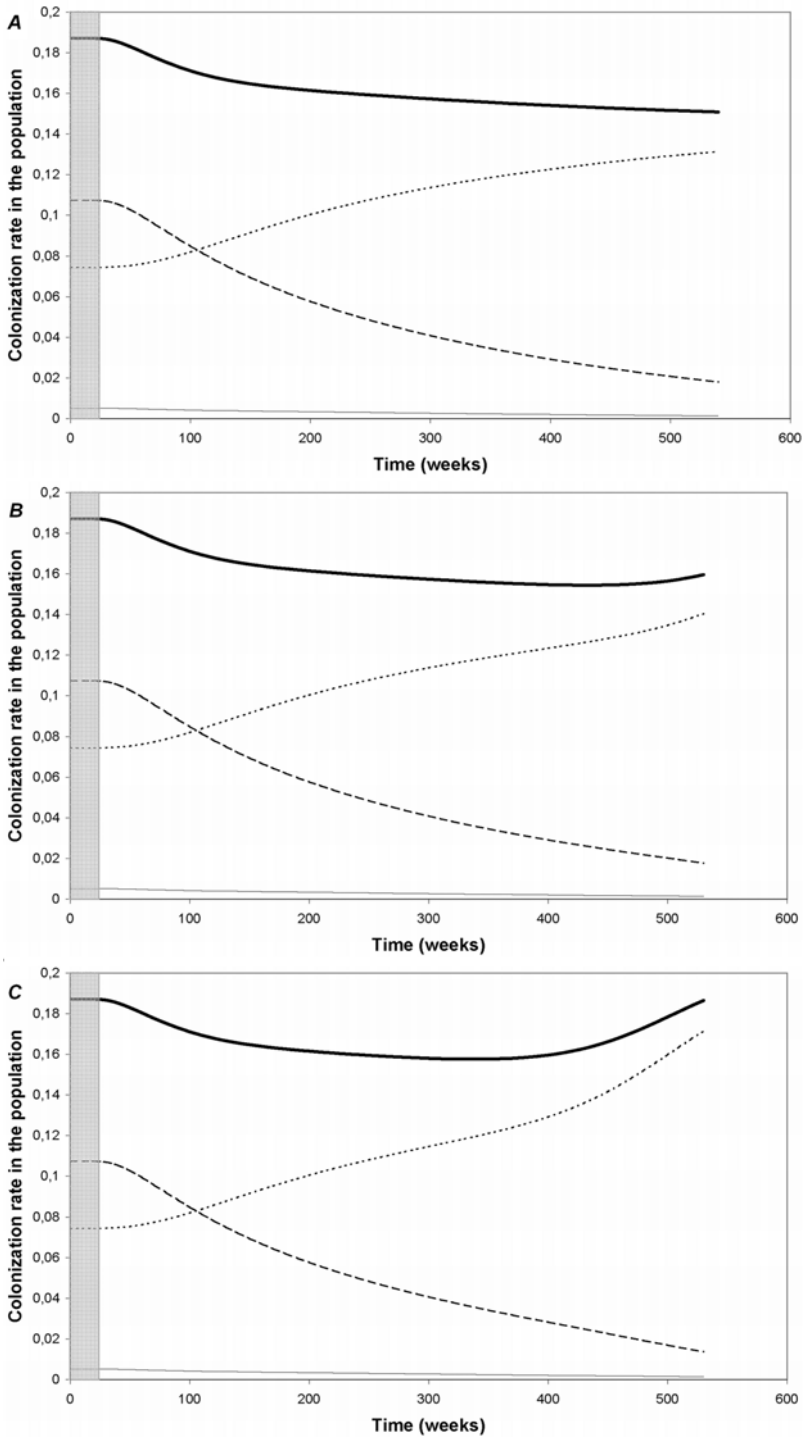


Figure 2. Time changes in the pneumococcal population in the post-vaccine era: global colonization rate (bold line), colonization with vaccine serotypes (dashed line), non-vaccine serotypes (dotted lines), and dual colonization with vaccine and non-vaccine serotypes (full line), a) with a frequency of vaccine-selected capsular switch $\leftarrow = 0$, b) with a frequency of vaccine-selected capsular switch $\leftarrow = 10^{-4}$/week, and c) with a frequency of vaccine-selected capsular switch $\leftarrow = 10^{-3}$/week.
doi:10.1371/journal.pone.0003244.g002

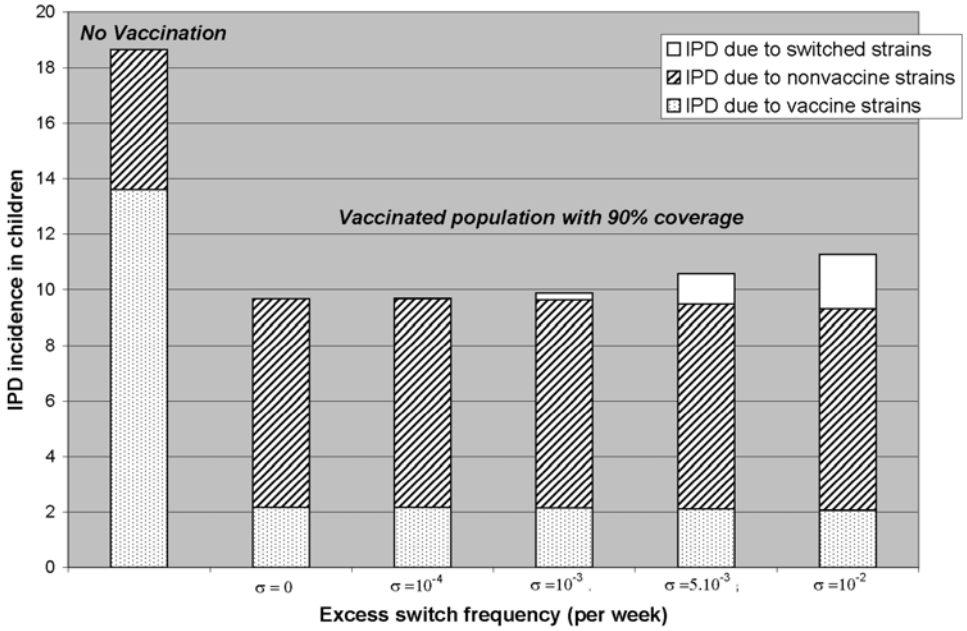


Figure 3. Invasive Pneumococcal Disease (IPD) incidence in children <2 years old (per 100,000 children, per year) 5 years after the introduction of a conjugate vaccine, as a function of the frequency of capsular switch selected in vaccinated individuals, for a 90% vaccination coverage. The origin of the cases (vaccine strains, non-vaccine strains, switched strains) is specified, and the expected incidence without vaccination is also depicted as a reference.
doi:10.1371/journal.pone.0003244.g003

replacement increased with the frequency of vaccine-selected capsular switch. For a 10^{-3}/sem frequency of vaccine-selected capsular switch, the overall prevalence of carriage in the population had regained its pre-vaccine level after 10 years of simulated vaccination (Figure 2c).

Switched strains constituted more than 30% of all invasive strains for vaccine-selected capsular switch frequencies over 10^{-4}/week. However, non-invasive strains still represented at least half of all pneumococcal strains, even for high selected switch frequencies in vaccinated individuals (data not shown).

Simulations with a less extensive vaccination coverage led to similar results provided the coverage remained over 40%.

Comparison of model predictions with observed data. In most European countries, the reported incidence of IPD in the pre-vaccination era was between 10 and 24 cases/100,000 per annum among children [25,33]. This is consistent with the 18.7 IPD cases/100,000 children predicted by the model in the absence of vaccination (Figure 3).

After 5 years of vaccination, the predicted annual incidence was reduced by more than 40% in children (Figure 3), and more than 30% in the general population (data not shown). This is consistent with observed reductions in European vaccinated populations [34,35].

Predictions on the impact of capsular switch. Without any vaccination-selected switch, the expected IPD incidence was reduced by 48% after 5 years of vaccination. For switch frequencies up to 10^{-2}/week, this reduction remained significant at over 40% (Figure 3).

However, vaccine-selected switch in vaccinated individuals led to excess IPD cases. Table 3 provides the expected number of supplemental IPD cases in children, cumulated over the 10 years following the introduction of conjugate vaccination. A high vaccine-selected switch frequency (over $7{,}5.10^{-3}$/week) induced 3 excess IPD cases per 100,000 children over these 10 years.

Sensitivity analysis. The results of the sensitivity analysis are given in Table 4. The most critical parameters for predicting the incidence of IPD in the post-vaccine era were the duration of colonization in adults and the rate of infectious contacts between adults. Other important parameters were the rate of infectious contacts between children and adults, as well as the attack rate of non-vaccine serotypes.

Discussion

Combining literature review and mathematical modelling, we investigated the potential impact of capsule switching on the efficacy of conjugate pneumococcal vaccination. Although there was not enough statistical power to quantify precisely the vaccine-selected capsular switch frequency among vaccinated individuals,

Table 3. IPD cases due to capsular switch. Number of IPD cases due to switched pneumococcal strains, per 100,000 children under 2 years old, cumulated over the 10 years following the introduction of conjugate vaccination, as a function of the frequency of capsular switch selected in vaccinated individuals.

Vaccine-selected switch frequency (weeks^{-1})	Number of IPD cases (for 100,000 children) due to switched strains, cumulated over 10 years
$0–2\times10^{-4}$	0
$3\times10^{-4}–1.6\times10^{-3}$	1
$1.7\times10^{-3}–5.8\times10^{-3}$	2
$5.9\times10^{-3}–10^{-2}$	3

Vaccination coverage is fixed at 90%.
doi:10.1371/journal.pone.0003244.t003

Table 4. Sensitivity analysis of the incidence of IPD 5 years after the introduction of conjugate vaccination. Vaccination coverage is fixed at 90% and the frequency of vaccine-selected capsular switch is fixed at 10^{-3}/week. Critical parameters are in bold.

Parameter	PRCC[a]
Mean duration of pneumococcal colonization in adults	**0.925**
Mean duration of pneumococcal colonization in children	0.223
Rate of infectious contacts among children	0.048
Rate of infectious contacts between children and adults	**0.469**
Rate of infectious contacts among adults	**0.896**
Reduction of the acquisition probability in colonized individuals	0.265
Non-vaccine isolates transmissibility-vaccine isolates transmissibility ratio (fitness parameter)	0.071
Attack rate of vaccine serotypes	0.134
Attack rate of non-vaccine serotypes	**0.369**
Mean duration of vaccine immunity after 2 years old	0.060

[a]Partial rank correlation coefficients (PRCC) indicate the degree of monotonicity between a specific input variable and a particular outcome variable. The sign of the PRCC indicates the qualitative relationship between input and output variables. The magnitude indicates the importance of uncertainty in estimating the value of the input variable in contributing to the imprecision in predicting the value of the outcome variable.

doi:10.1371/journal.pone.0003244.t004

we found that this phenomenon should not lessen significantly the reduction in IPD incidence induced by the vaccine. This is in part due to competition between switched isolates and other non-vaccine isolates in vaccinated populations.

Discussion of the switch frequency estimation

Estimating the switch frequency from published studies only should be challenged, as available data are scarce and exhibit several limitations, such as being restricted to antibiotic-resistant populations, specific age groups or invasive infections [18].

Because the data was so scarce, we could only estimate the switch frequency with a wide confidence interval. Moreover, it is possible that this frequency depends on the pneumococcal serotype or on characteristics of the human host (such as age), but we were unable to investigate this hypothesis.

Finally, it could be argued that there is no direct proof that the serotype changes reported in the studies we selected are indeed due to capsular switch, as many events can go unobserved between two consecutive samplings. This is all the more true when samplings occur many months apart. For instance, in the study by Bogaert and colleagues [29], it is possible that the observed consecutive colonization at a 6-month interval with different serotype variants of closely related strains merely suggests the recruitment of a second isolate with identical genotype. Conversely, it is also possible that some capsular switch events may have gone undetected in this study. It would be interesting to use a data augmentation technique such as Markov Chain Monte Carlo on the data from these studies in order to obtain more robust estimates of the switch frequency [36].

Discussion of model hypotheses

Vaccine-independent capsular switch vs. vaccine-selected capsular switch. We hypothesized that in the absence of vaccine pressure, switches to and from vaccine strains should be balanced. This allowed us not to take into account vaccine-independent capsular switch in our model. Although it seems possible that the underlying genetic nature of different switches may have specific directionality, our balance hypothesis is supported by the fact that, in a given location, the frequency distribution of particular pneumococcal serotypes or serogroups in IPD has remained nearly constant over several decades before conjugate vaccination [20].

In vaccinated individuals however, non-vaccine isolates which result from the natural switch of a vaccine isolate may persist under selective pressure due to vaccination, whereas vaccine isolates will not. Therefore, we included the possibility for vaccine-selected capsular switch in vaccinated individuals in our model.

Range of values for the vaccine-selected switch frequency. The emergence of new clones expressing non-vaccine serotypes has been observed in countries where the vaccine was widely used [14]. However, although this raises suspicions that conjugate vaccination might increase the frequency of capsule switching from vaccine-covered types, quantification is not yet possible from epidemiological data. Here, we supposed that vaccination could not do much more than double the overall "natural" propensity of pneumococci to switch their capsule. Based on our estimation of the frequency of natural capsular switch between 5.10^{-5}/week and 5.10^{-3}/week, this led us to investigate vaccine-selected switch frequencies in vaccinated individuals between 0 and 10^{-2}/week.

In order to be as conservative as possible, we also investigated vaccine-selected switch frequencies up to 0.1/week, although we chose not to present this data in this article. For such high frequencies, we expect switched isolated to be responsible for nearly half of IPD cases 5 years after the introduction of the vaccine. However, because this increase in switched isolates should for the most part occur as replacement of non-vaccine isolates, rather than add to the overall colonization, the impact on IPD incidence may remain limited. For instance, vaccine-selected capsular switch should not lead to more than 5 excess IPD cases per 100,000 children over the 10 years following the introduction of conjugate vaccination.

Capsular type and pathogenicity. A major model hypothesis is that capsular switch does not affect the pathogenicity of a given pneumococcal strain, implying that a highly virulent vaccine strain would still be as virulent if it switched its capsular type to express a non-vaccine serotype. However, this is a widely debated issue, as earlier studies have shown complicated interactions between capsular type and other genes in determining pneumococcal virulence.

The capsule has long been identified as a virulence factor by virtue of its antiphagocytic activity, and acapsular mutants are known to be avirulent [37]. Several molecular epidemiology

studies have shown a clear association between the pneumococcal capsule and the ability of pneumococci to cause invasive disease [38,39]. However, in two recent studies, isolates belonging to the same clone but with different capsules because of serotype switch were found to have the same disease potential [24,40].

According to several experimental studies based on the construction of chimeric pneumococcal mutants with a switched capsular type, the capsule type is not the only determinant of pathogenicity [41,42]. Hence the virulence of a switched strain may not be predictable from that of the virulence of the original strain. Moreover, other genetic factors might be involved in colonization and in non-invasive pneumococcal disease [43].

In this study, we aimed at evaluating the potential impact of capsular switch on the long-term effectiveness of current pneumococcal conjugate vaccines, based on the suspicion that the constant usage of these vaccines may aid the expansion of serotype switch variants. In that context, our hypothesis that switched vaccine-type pneumococcal strains retained their higher virulence despite expressing non-vaccine serotypes constituted a worst-case scenario.

Multiple colonization and competition. Colonization studies show that many people carry more than one pneumococcal type at the same time, although multiple colonization is less frequent than would be expected if each serotype circulated independently of the others [44]. Because the most probable mechanism for vaccine-selected capsular switching involves multiple colonization of a vaccinated host, we allowed for dual colonization in our model, but we also hypothesized that there was some level of competition. We modelled competition by a reduction in the probability of acquisition of a second strain in an already colonized host [7]. Although interference between pneumococcal strains is documented [45], there was little data to estimate this competition parameter. Based on the sensitivity analysis where we investigated reductions in acquisition probability ranging from 25% to 75%, this parameter does not appear to be the most critical for predicting IPD incidence in the post-vaccine era.

Fitness. In the pre-vaccine era, the portion of pneumococcal colonization attributable to vaccine serotypes seems to have remained stable over time at a level >50% in various parts of the world, although it varied geographically. In a context of multiple colonization, this strongly suggests that vaccine serotypes have an increased fitness for colonization. This fitness may be expressed either as increased carriage duration or as higher transmissibility. However, in an earlier study based on longitudinal data, we found little to no differences in the mean duration of carriage and transmission rates of vaccine serotypes and nonvaccine serotypes groups [36]. Here, we included in the model a slightly reduced transmissibility for non-vaccine serotypes; even with identical carriage durations, this allowed us to reproduce the observed differences in prevalence before the introduction of the vaccine.

Discussion of model predictions

Because we evaluated the invasive attack rates of pneumococci from European data [23], we used European data on IPD incidence to validate model predictions. This incidence is significantly inferior to that reported in the United States, as a 4 to 7-fold difference has been reported between the United States and Europe in the pre-vaccination era [25,33]. This may arise from different medical practices between countries, such as admission thresholds and blood culture rates [25]. Model parameters could easily be adjusted to reflect US IPD incidence, provided data on serotype-specific attack rates in the US became available.

According to our predictions, the reduction in IPD incidence after 5 years of vaccination should only be around 40–50% in children, whereas observations in the United States showed a 69% reduction in children under 2 years old after 3 years of vaccination [2]. Reasons for this apparent discrepancy are twofold. First, again, we focused on the European rather than US context; this means that the initial serotype coverage of the heptavalent vaccine was noticeably less favourable (58% of carried serotypes instead of approximately 80%). Second, as evidenced in previous work [6], our model predicts the replacement of vaccine serotypes by non-vaccine serotypes. Despite differing attack rates, this should be expected to lessen the impact of vaccination on IPD incidence within a five-year timeframe [8]. Recent data showing a re-increase in non-vaccine IPD incidence in the US support these predictions [5,46,47].

Conclusions

Despite the significant short-term impact of conjugate pneumococcal vaccination reported in the US, it has been predicted from mathematical models that non-vaccine serotypes may come to replace vaccine serotypes, with implications for the long-term effectiveness of the vaccines. This is supported by recent data from various countries [47]. However, suspicions that pneumococci expressing vaccine serotypes may be incited to switch their capsule, thereby evading vaccine immunity while retaining their invasiveness and their high levels of antibiotic resistance, may be even more worrying [12]. Indeed, this could lead to a re-increase in highly resistant IPD in vaccinated populations.

The new conjugate vaccines with increased valence which should be available in years to come might–at least in the short term-help lessen the extent and speed of serotype replacement [6]. On the other hand, the potential impact of vaccine-selected capsular switch could only increase with the number of serotypes covered by the vaccine.

Here, we show that, based on the limited data available, the extent of this phenomenon should remain quite limited. This is in agreement with recent data from the US [32]. Nevertheless, this study stresses the major importance of collecting surveillance data in vaccinated populations which will allow for the detection of any switch event from vaccine to non-vaccine serotypes, as well as for the quantification of the frequency of these events. This should also be kept in mind when designing and analysing clinical trials for new pneumococcal vaccines with higher valence.

Author Contributions

Analyzed the data: LT PYB. Wrote the paper: LT. Initiated the research on this theme: DG. Revised the results critically: DG. Participated in the development of the model: LO PYB. Performed the literature search: LT. Developed the mathematical model and analyzed its predictions: LT.

References

1. Austrian R (1999) The pneumococcus at the millennium: not down, not out. J Infect Dis 179 Suppl 2: S338–341.
2. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. (2003) Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348: 1737–1746.
3. O'Brien KL, Dagan R (2003) The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. Vaccine 21: 1815–1825.
4. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, et al. (2005) Post-PCV7 changes in colonizing pneumococcal serotypes in 16 Massachusetts communities, 2001 and 2004. Pediatrics 116: e408–413.

5. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, et al. (2007) Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. Jama 297: 1784–1792.
6. Temime L, Guillemot D, Boelle PY (2004) Short- and long-term effects of pneumococcal conjugate vaccination of children on penicillin resistance. Antimicrob Agents Chemother 48: 2206–2213.
7. Lipsitch M (1999) Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. Emerg Infect Dis 5: 336–345.
8. Temime L, Boelle PY, Valleron AJ, Guillemot D (2005) Penicillin-resistant pneumococcal meningitis: high antibiotic exposure impedes new vaccine protection. Epidemiol Infect 133: 493–501.
9. Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE Jr, Wedel S, Boxrud DJ, et al. (2006) Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002. J Clin Microbiol 44: 999–1017.
10. Long SS (2005) Capsules, clones and curious events: pneumococcus under fire from polysaccharide conjugate vaccine. Clin Infect Dis 41: 30–34.
11. Munoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, et al. (2008) Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. Clin Infect Dis 46: 174–182.
12. Brueggemann AB, Pai R, Crook DW, Beall B (2007) Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. PLoS Pathog 3: e168.
13. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, et al. (2005) Postvaccine genetic structure of Streptococcus pneumoniae serotype 19A from children in the United States. J Infect Dis 192: 1988–1995.
14. Porat N, Arguedas A, Spratt BG, Trefler R, Brilla E, et al. (2004) Emergence of penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine. J Infect Dis 190: 2154–2161.
15. Moore MR, Gertz REJ, Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, et al. (2008) Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. Journal of Infectious Diseases 197: 1016–1027.
16. Pelton S, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, et al. (2007) Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant Pneumococcus in Massachussetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 26: 468–472.
17. Coffey TJ, Enright MC, Daniels M, Morona JK, Morona R, et al. (1998) Recombinational exchanges at the capsular polysaccharide biosynthetic locus lead to frequent serotype changes among natural isolates of Streptococcus pneumoniae. Mol Microbiol 27: 73–83.
18. Jefferies JM, Smith A, Clarke SC, Dowson C, Mitchell TJ (2004) Genetic analysis of diverse disease-causing pneumococci indicates high levels of diversity within serotypes and capsule switching. J Clin Microbiol 42: 5681–5688.
19. Meats E, Brueggemann AB, Enright MC, Sleeman K, Griffiths DT, et al. (2003) Stability of serotypes during nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae. J Clin Microbiol 41: 386–392.
20. Lipsitch M, O'Hagan JJ (2007) Patterns of antigenic diversity and the mechanisms that maintain them. J R Soc Interface 4: 787–802.
21. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, et al. (2004) Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae by adults and children in community and family settings. Clin Infect Dis 38: 632–639.
22. Inostroza J, Trucco O, Prado V, Vinet AM, Retamal G, et al. (1998) Capsular serotype and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates in two Chilean cities. Clin Diagn Lab Immunol 5: 176–180.
23. Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, Diggle L, Gupta S, et al. (2006) Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of Streptococcus pneumoniae in a population of children. J Infect Dis 194: 682–688.
24. Sandgren A, Sjostrom K, Olsson-Liljequist B, Christensson B, Samuelsson A, et al. (2004) Effect of clonal and serotype-specific properties on the invasive capacity of Streptococcus pneumoniae. J Infect Dis 189: 785–796.
25. Sleeman K, Knox K, George R, Miller E, Waight P, et al. (2001) Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications. J Infect Dis 183: 239–246.
26. Blower S, Dowlatabadi H (1994) Sensitivity and uncertainty analysis of complex models of disease transmission: an HIV model, as an example. Inter Stat Rev 2: 229–243.
27. Barnes DM, Whittier S, Gilligan PH, Soares S, Tomasz A, et al. (1995) Transmission of multidrug-resistant serotype 23F Streptococcus pneumoniae in group day care: evidence suggesting capsular transformation of the resistant strain in vivo. J Infect Dis 171: 890–896.
28. Sluijter M, Faden H, de Groot R, Lemmens N, Goessens WH, et al. (1998) Molecular characterization of pneumococcal nasopharynx isolates collected from children during their first 2 years of life. J Clin Microbiol 36: 2248–2253.
29. Bogaert D, Veenhoven RH, Sluijter M, Wannet WJ, Rijkers GT, et al. (2005) Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. J Clin Microbiol 43: 74–83.
30. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. Controlled clinical trials 7: 177–188.
31. Frazao N, Brito-Avo A, Simas C, Saldanha J, Mato R, et al. (2005) Effect of the seven-valent conjugate pneumococcal vaccine on carriage and drug resistance of Streptococcus pneumoniae in healthy children attending day-care centers in Lisbon. Pediatr Infect Dis J 24: 243–252.
32. Lipsitch M, O'Neill K, Cordy D, Bugalter B, Trzcinski K, et al. (2007) Strain characteristics of Streptococcus pneumoniae carriage and invasive disease isolates during a cluster-randomized clinical trial of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. J Infect Dis 196: 1221–1227.
33. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR (2000) Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis 30: 100–121.
34. Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, Garcia C, Arranz L, et al. (2007) Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 26: 303–310.
35. Lepoutre A, Georges S, Varon E, Lévy-Bruhl D (2007) Evolution de l'incidence des infections invasives à pneumocoques, France, 2005. Bull Epidemiol Hebd 5: 37–39.
36. Cauchemez S, Temime L, Valleron AJ, Varon E, Thomas G, et al. (2006) *S. pneumoniae* transmission according to inclusion in conjugate vaccines: Bayesian analysis of a longitudinal follow-up in schools. BMC Infectious Diseases 6: 14.
37. Tomasz A (2000) *Streptococcus pneumoniae*: molecular biology and mechanisms of diseases. Larchmont, NY: Mary Ann Liebert, Inc. pp 491.
38. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, et al. (2003) Clonal relationships between invasive and carriage Streptococcus pneumoniae and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. J Infect Dis 187: 1424–1432.
39. Nesin M, Ramirez M, Tomasz A (1998) Capsular transformation of a multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae in vivo. J Infect Dis 177: 707–713.
40. Mizrachi Nebenzahl Y, Porat N, Lifshitz S, Novick S, Levi A, et al. (2004) Virulence of Streptococcus pneumoniae may be determined independently of capsular polysaccharide. FEMS Microbiol Lett 233: 147–152.
41. Kadioglu A, Taylor S, Iannelli F, Pozzi G, Mitchell TJ, et al. (2002) Upper and lower respiratory tract infection by Streptococcus pneumoniae is affected by pneumolysin deficiency and differences in capsule type. Infect Immun 70: 2886–2890.
42. Kelly T, Dillard JP, Yother J (1994) Effect of genetic switching of capsular type on virulence of Streptococcus pneumoniae. Infect Immun 62: 1813–1819.
43. Hanage WP, Auranen K, Syrjanen R, Herva E, Makela PH, et al. (2004) Ability of pneumococcal serotypes and clones to cause acute otitis media: implications for the prevention of otitis media by conjugate vaccines. Infect Immun 72: 76–81.
44. Gratten M, Montgomery J, Gerega G, Gratten H, Siwi H, et al. (1989) Multiple colonization of the upper respiratory tract of Papua New Guinea children with *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 20: 501–509.
45. Lipsitch M, Dykes JK, Johnson SE, Ades EW, King J, et al. (2000) Competition among *Streptococcus pneumoniae* for intranasal colonization in a mouse model. Vaccine 18: 2895–2901.
46. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, et al. (2004) Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics 113: 443–449.
47. Temime L, Guillemot D, Boelle PY (2006) Pneumococcal resistance in the postvaccine era. Pediatr Infect Dis J 25: 382–383.
48. Fry AM, Zell ER, Schuchat A, Butler JC, Whitney CG (2002) Comparing potential benefits of new pneumococcal vaccines with the current polysaccharide vaccine in the elderly. Vaccine 21: 303–311.

Chapitre VII - Modéliser pour mieux comprendre les interactions entre les virus hivernaux et le pneumocoque, conséquences sur les méningites à pneumocoque

VII.1. Contexte

Dans le contexte de prévention d'une prochaine pandémie grippale, la question de la mise à disposition des populations des vaccins anti-grippaux ainsi que des traitements prophylactiques se pose. La nécessité de disposer d'un stock d'antibiotiques efficaces est également évoquée. En effet, des travaux récents ont analysé les courbes de mortalité durant les précédentes pandémies grippales. Ils montrent que les taux élevés de décès étaient souvent associés à des surinfections bactériennes secondaires à l'infection par le virus grippal : des pneumonies à pneumocoque et à staphylocoque pour la grande majorité (Brundage, 2006; Brundage et al., 2008).

L'association entre grippe et infection bactérienne a surtout été évoquée dans le contexte des infections respiratoires. Si ce lien biologique existe réellement, il devrait pouvoir être observé, à moindre échelle, au cours des épidémies saisonnières de grippe. De plus cette association identifiée entre les infections respiratoires virales et les pneumonies peut-elle être étendue à d'autres infections bactériennes?

Les méningites à pneumocoque constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde entier. Bien que la dynamique d'incidence des méningites présente également une dynamique saisonnière avec un pic hivernal, aucune étude réalisée sur des données

épidémiologiques récentes n'établit clairement de lien entre ces infections invasives sévères et les infections virales.

a. Les méningites à pneumocoque

La méningite à pneumocoque est une infection grave. Elle survient lorsque les bactéries colonisant le nasopharynx migrent à travers la matrice extra-cellulaire et se multiplient de façon prolongée et soutenue dans le sang avant de traverser la barrière hématopharyngée. Sa létalité est élevée et les séquelles sont fréquentes et nombreuses : surdité, retard mental et autres atteintes neurologiques (Bingen, 2005).

En France, c'est une maladie à déclaration obligatoire. Depuis la vaccination contre *Haemophilus influenzae* sérotype b, elle est devenu la première cause de méningites bactériennes chez le nourrisson (Bingen, 2005). En 2002, la létalité associée était estimée à 19% tous âges confondus (Perrocheau et al., 2004).

Aussi, pour cette pathologie en particulier, les taux élevés de résistance et de multi-résistance du pneumocoque aux antibiotiques conduisent à des problèmes thérapeutiques (forts risques de mortalité et de séquelles).

b. Les virus hivernaux

i) La grippe

La grippe (ou influenza) est une maladie infectieuse fréquente causée par trois virus à ARN de la famille des *Orthomyxoviridae* (*Myxovirus influenzae A, B et C*). Elle touche les oiseaux et certains mammifères dont l'être humain.

Chez l'Homme, la grippe agit sur un mode épidémique saisonnier et elle est nettement plus fréquente en hiver[13]. La transmission interhumaine de la maladie est essentiellement respiratoire, par l'intermédiaire de gouttelettes riches en virus provenant de la toux et des éternuements des sujets infectés.

[13] Ce phénomène est encore mal compris, mais des caractéristiques virales sont souvent évoquées : température et hygrométrie (l'hygrométrie caractérise l'humidité relative de l'air, à savoir la proportion de vapeur d'eau qu'il contient ; elle ne prend pas en compte l'eau présente sous forme liquide ou solide). Dans un air froid et sec le virus grippal serait plus stable et plus durablement infectieux. Une étude américaine récente évoque une couche de molécules grasses constituant l'enveloppe du virus qui durcirait et le protègerait à basse température alors qu'elle ne résisterait pas sous de fortes chaleurs, tuant de ce fait le virus (Polozov, 2008).

ii) Le Virus Respiratoire Syncytial

Le Virus Respiratoire Syncytial (ou VRS) est un virus enveloppé à ARN de la famille des *Paramyxoviridae* à l'origine de bronchiolites à VRS. Son principal réservoir est l'Homme. Comme la grippe, il est très contagieux et se transmet par sécrétions des voies aériennes supérieures par l'intermédiaire de gouttelettes, générées par la toux ou les éternuements des sujets infectés.

En France et dans l'hémisphère nord, il sévit sous forme d'épidémies annuelles (entre octobre et avril[14]). En France, il est la principale cause d'infections respiratoires chez les enfants de moins de 2 ans, ce qui représente plus de 460 000 cas par an. Chez l'adulte, en dehors des manifestations respiratoires hautes, le VRS peut être responsable de pneumopathies (chez les personnes âgées en particulier).

VII.2. Position du problème et plan du chapitre

Alors que le pneumocoque est une bactérie endémique dans la communauté, l'incidence hebdomadaire des méningites à pneumocoque présente une saisonnalité importante avec un pic hivernal. L'objectif de ce chapitre est de comprendre quel peut être le rôle joué par les virus hivernaux et l'exposition antibiotique des populations sur la dynamique d'incidence des méningites à pneumocoque dans la communauté.

Les questions que nous posons ici sont les suivantes :

- Quelles sont les variables qui influent sur la dynamique des méningites à pneumocoque ? Et par conséquent, à travers quelles variables pourrait s'exprimer une interaction éventuelle entre virus hivernaux et méningites à pneumocoque sensible et résistant ? Cette question sera traitée à partir d'un modèle simple qui permettra de mettre en place des hypothèses.
- Quelle démarche (analyse statistique et/ou modélisation mathématique) proposer pour tester les hypothèses mises en place à partir de données d'incidences ?

[14] Les périodes d'épidémies de VRS sont plus étendues dans le temps que celles de la grippe.

VII.3. Facteurs clés de la dynamique de l'incidence des méningites à pneumocoque : un modèle simple

À partir de l'analyse d'un modèle simple, nous tentons d'expliciter les facteurs épidémiologiques à l'origine de l'incidence des méningites à pneumocoque.

a. Modèle

Un modèle simple de transmission du pneumocoque est construit. Il prend en compte la colonisation par le pneumocoque et les infections à méningite (Figure 16). La population est répartie selon 3 compartiments : les individus non-colonisés ou susceptibles (effectif X), les individus colonisés (effectif Y) et les individus infectés présentant une méningite à pneumocoque (effectif Z).

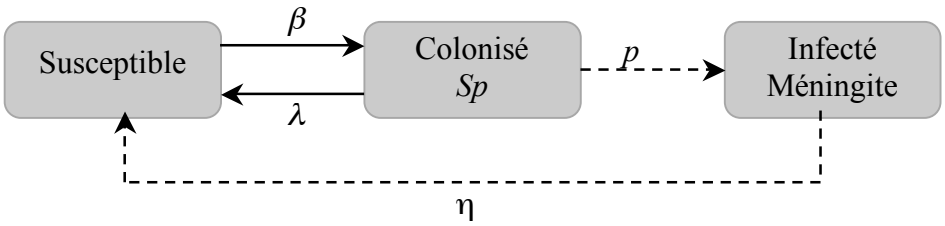


Figure 16. Schéma du modèle

On note β le taux moyen de transmission efficace et $1/\lambda$ la durée moyenne de colonisation par le pneumocoque. On suppose de plus que tout individu, dès lors qu'il est porteur de *S. pneumoniae*, peut déclarer une méningite avec une probabilité constante p. Enfin, on fait l'hypothèse que les individus infectés par une méningite à pneumocoque ne sont pas infectieux (ils sont traités et isolés). On note η le taux moyen de retour du compartiment infecté au compartiment susceptible. Pour simplifier, on suppose ici que le système est fermé, c'est-à-dire que les naissances et les décès ne sont pas pris en compte[15].

[15] La mortalité associée aux infections à méningites est considérée comme négligeable dans la population globale.

b. Équations

Soit N l'effectif de la population, N est supposé constant.

Soient $x = \frac{X}{N}$, $y = \frac{Y}{N}$ et $z = \frac{Z}{N}$, les proportions d'individus susceptibles, colonisés et infectés dans la population.

La dynamique du modèle peut être décrite par le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = -\beta.x(t).y(t) + \lambda.y(t) + \eta.z(t) & (1) \\ \frac{dy(t)}{dt} = \beta.x(t).y(t) - \lambda.y(t) - p.y(t) & (2) \\ \frac{dz(t)}{dt} = +p.y(t) - \eta.z(t) & (3) \end{cases} \quad \text{avec } N = cst = X(t) + Y(t) + Z(t) \text{ et } 1 = x(t) + y(t) + z(t)$$

Les infections à méningites étant des événements rares (l'incidence hebdomadaire sur l'ensemble de la population dépasse rarement 10 cas), la prévalence des méningites est faible, $z(t) \sim 10^{-6} << 1$ et $p << |\beta.x(t)-\lambda|$

Les équations précédentes sont simplifiées et deviennent :

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = -\beta.x(t).y(t) + \lambda.y(t) & (1') \\ \frac{dy(t)}{dt} = \beta.x(t).y(t) - \lambda.y(t) & (2') \\ Z(t) = p.Y(t) = N.p.y(t) & (3') \end{cases} \quad \text{avec } N = X(t) + Y(t)$$

avec $Z(t)$ représentant désormais l'incidence des méningites au temps t.

c. Équilibre

À l'équilibre :

$$(2') \Rightarrow \frac{dy}{dt} = 0 = y(\beta.x - \lambda)$$
$$(3') \Rightarrow Z = N.p.y$$

Les états d'équilibre du système sont les suivants :

- $\left(x_{eq} = 1, y_{eq} = 0, z_{eq} = 0\right)$: le pathogène tend à disparaître dans la population (équilibre trivial) .
- $\left(x_{eq} = \frac{\lambda}{\beta}, y_{eq} = 1 - x_{eq}, Z_{eq} = N.p.y_{eq}\right)$: la prévalence du pneumocoque dans la population tend à se stabiliser vers une valeur non nulle (équilibre endémique).

À l'équilibre non-trivial, la souche persiste dans la population et nous avons :

$$y_{eq} = 1 - \frac{\lambda}{\beta} = 1 - \frac{1}{R_0} = \frac{\beta - \lambda}{\beta} \quad \text{et} \quad Z_{eq} = Np\frac{\beta - \lambda}{\beta} = Np(1 - \frac{1}{R_0})$$

Ainsi, à l'équilibre, l'incidence des méningites est en moyenne constante[16] et sa valeur est fonction du **taux de méningite par unité de temps de colonisation**, p, et de la **capacité épidémique de la bactérie**, R_0.

d. Variables clés

Le modèle construit ne permet pas de reproduire la saisonnalité des méningites à pneumocoque. Les équations du modèle montrent qu'une incidence élevée de méningites serait favorisée par :

- Un R_0 élevé, correspondant alors à une transmission forte du pneumocoque dans la population,
- Et/ou une probabilité élevée pour un individu colonisé de développer une méningite.

e. Rôle des infections virales et des antibiotiques, mise en place des hypothèses

i) Infections virales

D'après les résultats précédents, si les infections virales interviennent dans la survenue des méningites à pneumocoque, il est vraisemblable que ce soit au travers d'un effet sur l'un ou l'autre de ces paramètres :

- **La transmission du pneumocoque** : un individu infecté par le virus aurait une probabilité plus élevée (du fait des symptômes, de type toux, liés à l'infection virale) de transmettre les pathogènes dont il est porteur ;
- **La pathogénicité du pneumocoque au sein de l'hôte** : un individu infecté par le virus pourrait avoir une probabilité plus forte de développer une infection bactérienne lorsqu'il est colonisé.

ii) Antibiotiques

Comme nous l'avons détaillé dans le chapitre V, dans un environnement stable, le système tend vers un état d'équilibre dans lequel la prévalence des souches dépend de leur sensibilité à

[16] Les effectifs étant faibles, un modèle stochastique pourrait fournir un intervalle de prédiction pour l'incidence

l'antibiotique. La distribution des pneumocoques et la contribution de chacune des souches à l'épidémiologie globale du pneumocoque dépendent des propriétés intrinsèques des souches mais aussi de l'environnement (population, exposition antibiotique, vaccin). Lorsque l'environnement est modifié (par exemple lorsque l'exposition antibiotique change), la distribution évolue pour atteindre un nouvel équilibre endémique.

Supposons que l'acquisition de la résistance ait un coût faible. Sous une forte pression antibiotique, les souches résistantes dominent. Cependant, dès lors que cette pression diminue, l'environnement est modifié et les souches sensibles légèrement plus épidémiques recolonisent alors les populations. Cette hypothèse est en accord avec les travaux de Dagan et al. portant sur les OMA en Israël (Dagan et al., 2008).

Si la consommation antibiotique influence la dynamique d'incidence des méningites à pneumocoque, il est vraisemblable que cet effet ait essentiellement lieu pour les souches sensibles.

VII.4. Travaux : évaluation des hypothèses mises en place

Ce travail de recherche comporte deux étapes. Dans un premier temps, nous analysons les séries temporelles afin de mettre en évidence des associations qui valideraient ou invalideraient nos hypothèses. Les associations obtenues étant en accord avec nos hypothèses, nous construisons ensuite un modèle formalisant l'ensemble des hypothèses afin de tester si elles permettent d'expliquer en partie la dynamique épidémique des méningites à pneumocoque.

a. Méthodes

i) Données

Trois séries hebdomadaires sur la période 2001-2004 sont exploitées dans cette étude : l'incidence des méningites à pneumocoque, l'incidence des syndromes grippaux et les données de remboursement des β-lactamines en France.

Méningites à pneumocoque : La série hebdomadaire des cas de méningites est issue du Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP). Chaque année, le CNRP reçoit des

observatoires régionaux (ORP) les souches issues de méningites à pneumocoque et analyse de manière systématique leurs caractéristiques sérotypiques et leur sensibilité aux antibiotiques. Ainsi, la série hebdomadaire de l'incidence des méningites à pneumocoque (M_t) pourra, dans ce travail, être décomposée selon la sensibilité des souches.
Bien que la couverture du CNRP ait été estimée à 60%, la sous-représentativité est considérée stable dans le temps sur la période d'étude (Perrocheau et al., 2004).

Infections virales : En France métropolitaine, la surveillance de la grippe et des infections virales est réalisée par deux réseaux de médecins libéraux : le réseau Sentinelles[17] et le réseau des GROG[18] (Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe)[19].
Dans ce travail, deux séries indicatrices des infections virales hivernales sont exploitées. La première série, F_t, est issue du réseau Sentinelles et correspond aux données **d'incidence hebdomadaire des syndromes grippaux** en France (Flahault et al., 2006; Valleron et al., 1986) (Sentinelles). La deuxième série, ARI_t, correspond à **l'incidence hebdomadaire,** rapportée par le GROG, **des infections respiratoires aiguës.** Malheureusement, ces données ne sont disponibles qu'à partir de la 40ème semaine en 2001 et uniquement sur les semaines 1-15 et 40-42 les autres années (EISS, 2008).

Consommation antibiotique (β-lactamines) : La série (ATB_t) décrit les données de remboursement hebdomadaire des β-lactamines enregistrées par les caisses d'assurance maladie (CNAM-TS et RSI, système de remboursement couvrant plus de 95% de la population française) et extrapolées à la population générale entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2004. Les antibiotiques n'étant délivrés que sur ordonnance médicale, les données constituent un bon indicateur de la consommation de ces antibiotiques en France sur cette période.

ii) Analyse statistique des séries temporelles

Des régressions de Poisson prenant en compte une variabilité extra-Poissonienne et une structure d'autocorrélation d'ordre 1 sur les résidus ont permis d'étudier les liens entre les méningites et les antibiotiques ou les syndromes grippaux. L'estimation a été réalisée par des

[17] Le réseau Sentinelles (http://www.sentiweb.org/) est constitué de 1 270 médecins généralistes libéraux bénévoles et volontaires, répartis sur le territoire métropolitain français. Il recueille les données de syndromes grippaux caractérisés par les symptômes suivants : fièvre supérieure à 39°C, d'apparition brutale, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires.
[18] Le réseau des GROG (http://www.grog.org/, www.eiss.org) est également un réseau de médecins généralistes répartis dans 21 des 22 régions métropolitaines (la Corse n'est pas couverte).
[19] Une surveillance virologique de la grippe est également assurée par deux Centres Nationaux de Référence (Institut Pasteur, Paris pour la moitié nord de la France, et CHU de Lyon pour la moitié sud).

méthodes d'équations d'estimations généralisées (GEE) (Fouillet et al., 2007). Les trois séries présentant une forte saisonnalité, le risque est alors d'identifier des liens provenant d'une source commune extérieure. Pour contourner cette difficulté, la saisonnalité de M_t est extraite à partir de fonctions trigonométriques de période 52 semaines (*Season*). Deux modèles distincts ont été considérés : la régression des M_t d'une part par une fonction de ATB_t et d'autre part par une fonction de F_t.

Les deux modèles statistiques sont les suivants :

$$Log(E[M_t]) = Log(Pop) + \mu_1 + Season + \alpha * RATB_{t-k} \qquad (1)$$

$$Log(E[M_t]) = Log(Pop) + \mu_2 + Season + \beta * RF_{t-k} \qquad (2)$$

Ici, *Pop* est l'estimateur de la population pour l'année considérée ; *Season* est une fonction trigonométrique de période 52 ; k représente le décalage entre les séries, $-9 \leq k \leq +9$ semaines ; et enfin $RATB_t$ et RF_t sont respectivement les séries ATB_t et F_t désaisonnalisées[20].

Un des objectifs de cette analyse est de tester l'hypothèse d'une association entre les séries M_t et ATB_t ou F_t, non attribuable aux variations saisonnières usuelles.

Ainsi, des régressions ont été réalisées de façon indépendante pour différentes valeurs de k. Pour chaque valeur de k comprise entre -9 et 0 semaines, l'hypothèse testée est l'existence d'un lien entre ATB_{t-k} (respectivement F_{t-k}) et les méningites après ajustement sur la saisonnalité. Pour chaque valeur de k, un test de Student sur les paramètres α et β (correspondant respectivement à ATB_t et F_t) est réalisé afin de tester la significativité de l'association (Hubert et al., 1992).

Dans un objectif de contrôle, les régressions entre M_t et ATB_t ou F_t sont aussi estimées pour $1 \leq k \leq +9$. Dans le cas d'une relation unidirectionnelle dans le temps entre méningites et infections virales, des coefficients non significatifs sont attendus pour ces dernières valeurs de k. En effet, une relation unidirectionnelle est en faveur d'un lien causal des infections virales (et des antibiotiques) sur les méningites à pneumocoque.

iii) Modélisation mathématique et estimation des paramètres

Nous cherchons à construire un modèle mathématique de transmission du pneumocoque dans la population générale afin de mieux appréhender le phénomène biologique.

---

[20] $ATB_t = a_1 * \cos\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + b_1 * \sin\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + RATB_t$; $F_t = a_2 * \cos\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + b_2 * \sin\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + RF_t$

Les hypothèses à tester sont les suivantes : les infections virales augmenteraient la transmission (H1) ; les infections virales augmenteraient la probabilité de faire une méningite lorsque l'on est colonisé par pneumocoque (H2) ; enfin les souches sensibles (S) auraient une capacité épidémique moyenne supérieure (ou inférieure) à celle des souches résistantes (R) (H3).

À partir de ces hypothèses, un modèle compartimental reproduisant la dynamique d'infection des méningites à pneumocoque dans la population et la sélection des résistances des souches de pneumocoque par les antibiotiques a été construit (Anderson et al., 1991). Le modèle prend en compte :

- L'exposition des individus aux β-lactamines,
- L'incidence des syndromes grippaux et plus généralement des infections virales hivernales,
- La résistance aux β-lactamines,
- Le risque d'infection à méningites pour les individus colonisés,
- Les paramètres démographiques de la population française.

Les données hebdomadaires d'infections virales et de consommation antibiotique (β-lactamines) sur la période 2001-2004, analysées dans la section précédente, ont été utilisées directement comme valeurs des variables d'entrée du modèle. Les données d'incidence des méningites sont utilisées pour valider le modèle et estimer les paramètres d'intérêt.

Description du modèle

La structure du modèle est représentée Figure 17. Afin de reproduire la sélection et la diffusion des pneumocoques sensibles et résistants dans la communauté, ainsi que le risque de méningite, la population est divisée en sous-groupes. Les compartiments sont structurés selon la colonisation, l'infection et l'exposition antibiotique des individus (Figure 17). Les paramètres et leurs valeurs sont résumés dans le tableau 1.

Colonisation : Les individus non-colonisés deviennent colonisés par contact avec des individus colonisés avec un taux de contact infectant β. Au sein des porteurs, deux niveaux de susceptibilité de *S. pneumoniae* aux β-lactamines ont été modélisés : sensible (S) et intermédiaire ou résistant (R).

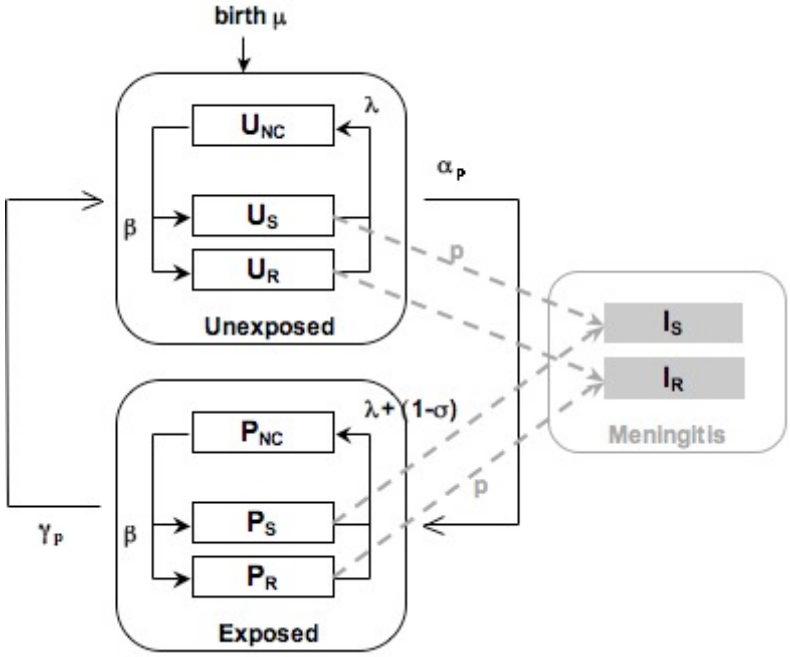


Figure 17. Schéma du modèle.

Dans ce modèle, les individus peuvent être exposés aux pénicillines (P) ou non-exposés (U). Dans les deux groupes, les individus non colonisés (indice NC) peuvent, par contact avec des individus colonisés, devenir colonisés par des souches sensibles (indice S) ou non sensibles (indice R). Enfin, les individus colonisés par un pneumocoque S ou R peuvent développer une méningite à pneumocoque dont le niveau de résistance dépend de la souche colonisatrice.

Exposition antibiotique : Le pneumocoque étant une bactérie commensale, l'exposition antibiotique (β-lactamines) est supposée indépendante du statut de portage des individus. Les taux d'exposition aux antibiotiques n'étant pas homogènes au cours du temps, la série hebdomadaire des remboursements antibiotiques (ATB_t) est utilisée pour paramétrer les taux d'exposition chaque semaine. La durée d'un traitement ($1/\gamma$) est fixée à 8 jours en moyenne (Guillemot et al., 1998). La décolonisation après une semaine d'exposition aux β-lactamines dépend du niveau de sensibilité de la souche colonisatrice. Après une semaine, on suppose que les souches S sont toutes éliminées ($\sigma = 0.05$ par semaine) alors que les souches R ne le sont pas ($\sigma = 0.9$ par semaine en moyenne). En l'absence d'antibiotique, les individus sont naturellement décolonisés après une durée de portage moyenne de $1/\lambda$ (Regev-Yochay et al., 2004).

Infection à méningites : Dans le modèle, l'infection à méningite peut avoir lieu chez les individus colonisés par le pneumocoque, quel que soit le niveau de susceptibilité de la souche. La probabilité qu'un individu devienne infecté est considérée constante pendant la durée de portage (P[méningite/colonisation] = p).

Modélisation de l'épidémicité différenciée : La possibilité d'une épidémicité différenciée en fonction du niveau de résistance des souches est introduite dans le modèle à travers la durée de colonisation. Un meilleur « fitness » correspond alors à une durée de portage moyenne plus

longue. Le paramètre de « fitness » a été défini comme le ratio des durées de colonisation moyennes pour les souches sensibles et résistantes :

$$f_{s/r} = \lambda_R / \lambda_S \qquad (1)$$

Au cours des simulations, $f_{s/r}$ est toujours initialisé à 1, on ne suppose pas de différence entre les durées de portage des souches S et R. $f_{s/r}$ est ensuite estimé numériquement afin de maximiser la vraisemblance du modèle au vue des séries observées de méningites sensibles et résistantes.

Modélisation des infections virales : Les infections virales sont prises en compte dans le modèle. Dans la littérature, l'interaction entre infections virales et infections à pneumocoque a été attribuée à de nombreux facteurs. Dans ce modèle, les infections virales sont introduites à travers la transmissibilité et la pathogénicité du pneumocoque.

Premièrement, on suppose que les infections virales peuvent influer sur le taux de contact infectieux. En effet, pendant les épidémies virales, la transmission des souches de pneumocoque peut être amplifiée. Le taux de contact infectant est décrit par :

$$\beta(t) = \beta_0 * \left(1 + \zeta * ARI_t\right) \qquad (2)$$

avec β_0 le taux de contact infectant naturel, ARI_t l'incidence de l'infection virale la semaine t et ζ la contribution des infections virales dans la transmission des souches de pneumocoque. Cependant le processus décrit ci-dessus peut traduire **une augmentation de la transmission** (les individus infectés par le virus et colonisés transmettent plus efficacement la bactérie) **mais aussi une augmentation de l'acquisition** (les individus infectés par le virus ont un taux d'acquisition de la bactérie plus important lorsqu'ils sont en contact avec des individus colonisés).

Deuxièmement, on suppose que les virus peuvent augmenter la pathogénicité de *S. pneumoniae* et que la probabilité p de développer une méningite pour les individus colonisés est plus élevée pour les individus infectés par le virus :

$$p(t) = p_0 * \left(1 + \pi * ARI_t\right) \qquad (3)$$

où p_0 est la pathogénicité intrinsèque du pneumocoque, ARI_t l'incidence de l'infection virale la semaine t et π la contribution des infections virales dans la pathogénicité du pneumocoque.

Les variables de sortie du modèle sont les effectifs des compartiments. À chaque instant, la prévalence du pneumocoque, le pourcentage de souches résistantes ainsi que l'incidence des méningites à pneumocoque sont calculés par le programme.

Équations du modèle

Le système d'équations décrivant la dynamique du modèle est le suivant :

- Compartiments d'individus non-porteurs de pneumocoque :

$$\frac{dU_{NC}}{dt} = +\mu_0 - (\alpha + \mu_1)U_{NC}(t) + \gamma\, P_{NC}(t) + \lambda * (U_s(t) + U_r(t)) - \sum_{j=s,r} \beta(t) * (U_j(t) + P_j(t)) * U_{NC}(t)$$

$$\frac{dP_{NC}}{dt} = \alpha\, U_{NC}(t) - (\gamma + \mu_1)P_{NC}(t) + \lambda \sum_{j=s,r} P_j(t) - \sum_{j=s,r} \beta(t) * (U_j(t) + P_j(t)) * P_{NC}(t) + \sum_{j=s,r} (1-\sigma_j)P_j(t)$$

- Compartiments d'individus porteurs de pneumocoque, $j \in \{S, R\}$:

$$\frac{dU_j}{dt} = -(\alpha + \lambda + \mu_1) * U_j(t) + \gamma\, P_j(t) + \beta(t) * (U_j(t) + P_j(t)) * U_{NC}(t) - p(t) * U_j(t)$$

$$\frac{dP_j}{dt} = \alpha\, U_j(t) - (\lambda + \gamma + \mu_1 + (1-\sigma_j))P_j(t) + \beta(t) * (U_j(t) + P_j(t)) * P_{NC}(t) - p(t) * P_j(t)$$

- Compartiments d'individus infectés, $j \in \{S, R\}$:

$$I_j(t) = p(t).(U_j(t) + P_j(t))$$

Tableau 1. Valeurs de paramètres du modèle et références associées.

Paramètres	Notation	Valeur moyenne	Référence
Taux de natalité et de mortalité	μ_0, μ_1	0.00025 ind^{-1}.semaine^{-1}	(INSEE, 2001)
Durée de colonisation	$1/\lambda$	2 semaines	(Regev-Yochay et al., 2004)
Durée de l'exposition antibiotique	$1/\gamma$	8 jours	(Guillemot et al., 1998)
Décolonisation après une semaine d'exposition :			
Probabilité pour les souches sensibles	$1-\sigma_0$	0.05	
Probabilité pour les souches résistantes	$1-\sigma_1$	0.9	

Adéquation du modèle aux données et simulations

Les effectifs des compartiments du modèle ont été initialisés afin de décrire une situation épidémiologique du pneumocoque équivalente aux données françaises de 2001 (plus de 50% des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline) (Varon et al., 2001).

Les données hebdomadaires présentées précédemment portant sur l'incidence des syndromes grippaux et les taux de remboursements de β-lactamines sont utilisées directement dans le modèle.

Le modèle est simulé numériquement sur la période 2001-2004. Le rôle des infections virales et les structures des paramètres $\beta(t)$ et $p(t)$ décrites dans les expressions (3) et (4) sont testés pas à pas afin de simuler une dynamique des méningites qui modélise au mieux les données de la série M_t. Ainsi, trois modèles sont considérés : *Mod*[*T*], *Mod*[*P*] et *Mod*[*T*+*P*] (Tableau 2).

Tableau 2. Liste des modèles testés et expression des paramètres β et p.

Modèle	Transmissibilité $\beta(t)$	Pathogénicité $p(t)$
$Mod[T]$	$\beta_0\left(1+\zeta\ ARI_t\right)$	p_0
$Mod[P]$	β_0	$p_0\left(1+\pi\ ARI_t\right)$
$Mod[T+P]$	$\beta_0\left(1+\zeta\ ARI_t\right)$	$p_0\left(1+\pi\ ARI_t\right)$

Pour chacun des modèles, les paramètres sont estimés numériquement afin de reproduire la dynamique des méningites à pneumocoque sur la période. Seules les semaines pour lesquelles les données d'incidence des ARIs sont disponibles sont utilisées pour l'estimation. Un algorithme numérique (méta-heuristique du kangourou) est utilisé pour parcourir l'espace des paramètres et générer des vecteurs de combinaisons des paramètres.

Pour chaque modèle, le meilleur jeu de paramètres est estimé afin de maximiser la vraisemblance de Poisson pour les séries observées (Equation 4).

$$Ln(L(M \mid s)) = \sum_{t=1}^{t=208}(-s_t + M_t * Ln(s_t)) \qquad (4)$$

où s_t et M_t sont les séries simulées et observées de l'incidence des méningites à pneumocoque.
Les intervalles de confiance sont calculés en utilisant la méthode de la vraisemblance profilée (Armitage et al., 2004).

Évaluation du modèle

Afin d'évaluer les différents modèles et de sélectionner le modèle le plus en adéquation avec les données, le critère d'information d'Akaike (AIC) est calculé pour chaque modèle estimé (Akaike, 1974; Lancelot et al., 2005). L'avantage de ce critère est de pouvoir prendre en compte la complexité du modèle liée au nombre de paramètres introduits.

$$AIC = -2 \times Ln(L) + 2 \times k,$$

où k est le nombre de paramètres du modèle et L la vraisemblance maximisée estimée. Le modèle sélectionné est celui qui présente un critère AIC minimal.

Analyse de sensibilité sur le paramètre de « fitness »

Afin d'évaluer l'impact de petites variations du paramètre de « fitness » sur les variables de sortie du modèle, une analyse de sensibilité est réalisée. L'incidence des méningites sensibles et résistantes a été simulée pour trois valeurs différentes de $f_{s/r}$: $f_{s/r}$ = 0.8; 1.0; et 1.2. Un paramètre de « fitness » plus petit que 1 ($f_{s/r}$ = 0.8) correspond au scénario dans lequel les souches sensibles sont moins épidémiques que les résistantes ; un paramètre supérieur à 1 ($f_{s/r}$ = 1.2) à celui dans lequel les souches sensibles sont plus épidémiques que les résistantes. Enfin, le cas $f_{s/r}$ = 1 correspond au scénario dans lequel l'acquisition de la résistance ne confère pas de coût en épidémicité pour la bactérie. Dans les trois scenarii, c'est la durée de portage des souches résistantes qui est modifiée, la durée de portage des souches sensibles restant constante.

b. Résultats

i) Analyse statistique des séries temporelles

Les trois séries temporelles M_t, ATB_t et F_t sont analysées de janvier 2001 à décembre 2004, soit un total de 208 semaines d'observation (Figure 18). Méningites, remboursements antibiotiques et syndromes grippaux présentent toutes trois une saisonnalité de 52 semaines avec des pics hivernaux.

Les différentes régressions sont réalisées pour les méningites totales (M_t), sensibles (sM_t) et résistantes (rM_t). Tous les décalages entre -9 semaines et +9 semaines sont testés.
Une incidence élevée des syndromes grippaux est associée à une augmentation des méningites résistantes (rM_t) et totales (M_t) la même semaine, ainsi que les deux semaines suivantes (Tableau 3). Une augmentation de l'usage des β-lactamines est également associée à une augmentation globale des méningites les deux semaines suivantes. Ce dernier résultat peut s'expliquer par le lien fort existant entre infections virales et consommation antibiotique à court terme.
De plus, une incidence élevée des méningites issues de souches sensibles de pneumocoque est associée à une faible consommation antibiotique 5 à 8 semaines auparavant. La réapparition des souches sensibles et l'avantage conféré dans un contexte de faible exposition antibiotique suggère l'existence d'un coût sur le « fitness » épidémique associé à l'acquisition de la résistance.

Enfin, des associations positives significatives entre F_t et sM_t et M_t sont observé à t+5, t+6 et t+7. Ces liens ne sont pas en faveur d'un lien unidirectionnel.

Les résultats significatifs de cette analyse sont résumés dans le tableau 3.

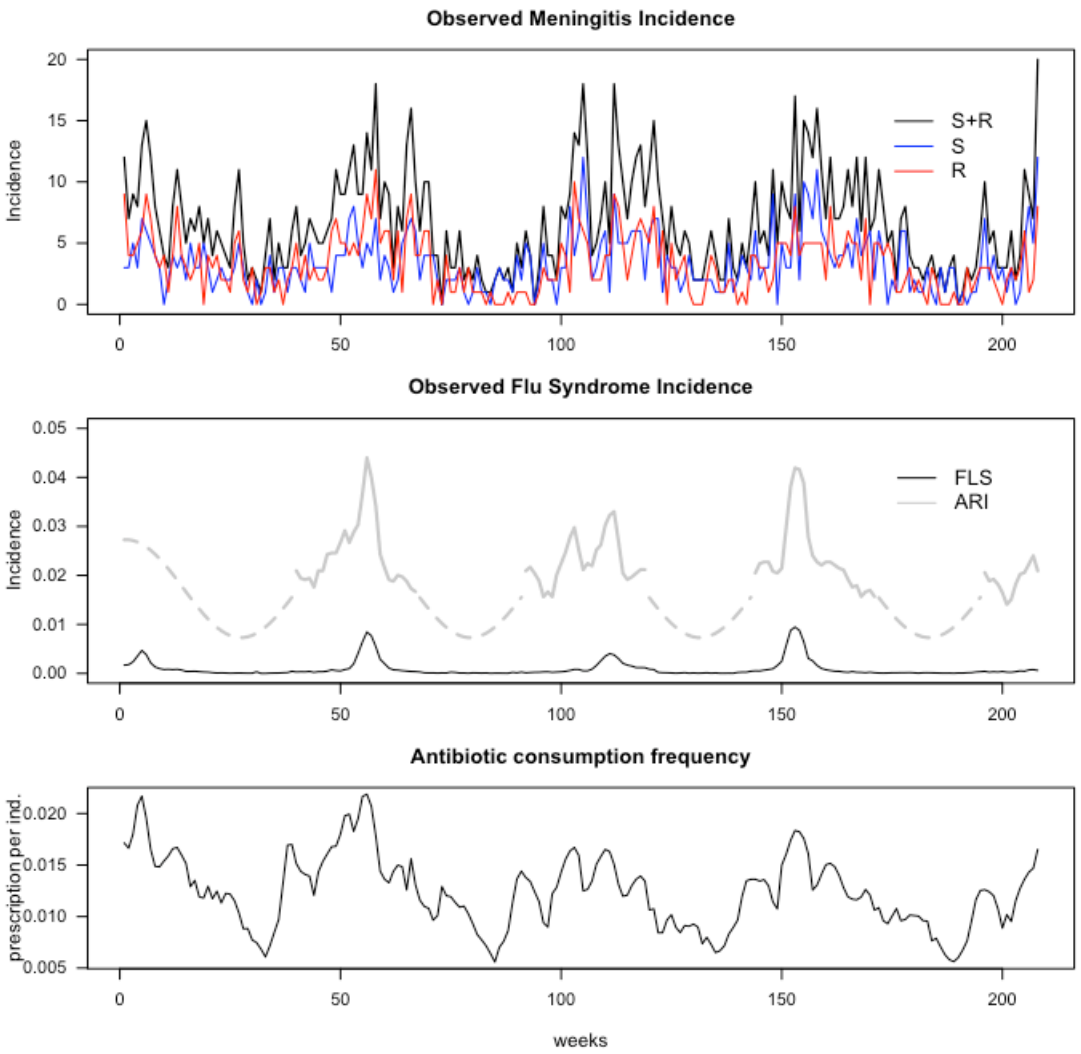


Figure 18. Les 3 séries temporelles hebdomadaires étudiées sur la période 2001-2004 (208 semaines). De haut en bas sont représentées : (A) l'incidence hebdomadaire des méningites à pneumocoque (en noir), des méningites issues de souches sensibles (en bleu) et des méningites issues de souches intermédiaires et résistantes (en rouge) (données : CNRP) ; (B) L'incidence des syndromes grippaux (FLS) et des infections respiratoires aiguës (ARI) sur la période (données : Sentinelles et EISS). L'incidence des ARIs est extrapolée par ajustement d'une fonction sinusoïdale en dehors des périodes pour lesquelles les données sont disponibles (extrapolation représentée en pointillés) ; (C) Les données de remboursements antibiotiques de β-lactamines sur la période (données : CNAM-TS et RSI).

Tableau 3. Résultats significatifs de l'analyse statistique

Décalages	MENINGITES					
	Totales		Sensibles		Résistantes	
β-lactamines (ATB_t)	α_{t-k}	p	α_{t-k}	P	α_{-k}	p
– 1	48.22	.0007			68.65	.0003
– 2	45.46	.0006			65.63	.0005
– 5			-41.49	.022		
– 6	-39.41	.0067	-62.94	.0004		
– 7	-47.2	.0014	-69.52	<.0001		
– 8	-34.26	.02	-66.68	.0002		
Syndrome grippaux (F_t)	β_{t-k}	p	β_{t-k}	P	β_{t-k}	p
+7	.0004	.0002	.0005	.022		
+6	.0004	.0002	.0005	.04		
+5	.0005	.0002	.0005	.0079		
+ 1						
0					.0005	.035
– 1	.0005	.015			.0006	.015
– 2					.0004	.09

ii) Modélisation mathématique et estimation des paramètres

Les résultats de l'estimation des paramètres et du calcul du critère AIC pour les trois modèles cités sont résumés dans le tableau 4. Le modèle décrivant le cas où le virus influence **à la fois la transmission** de *S. pneumoniae* **et la pathogénicité** des souches de pneumocoque chez les individus simultanément infectés par le virus et colonisés par *S. pneumoniae* présente les meilleurs résultats. Les résultats montrent que le virus affecte l'épidémiologie du pneumocoque de deux façons distinctes : la transmission est amplifiée, le taux de transmission global pouvant atteindre des valeurs 15 fois supérieures au taux de transmission naturelle β_0 ; et la pathogénicité du pneumocoque est plus élevée chez les individus co-infectés avec une valeur de la pathogénicité globale pouvant atteindre 9 fois la valeur de p_0.

Tableau 4. Résultats des estimations des paramètres pour les différents modèles et évaluation de ces modèles

Model	β_0	λ	$f_{s/r}$	ξ	π	p_0	LogVraisemblance	AIC*
Mod[T]	0.121	0.523	1.359	1100	-	0.198×10^{-6}	963.02	-1916
Mod[P]	0.41	0.338	1.008	-	354.1	0.145×10^{-6}	972	-1934
Mod[P +T]	0.058	0.589	1.235	691.5	281.4	0.168×10^{-6}	977.8	-1944

* le modèle sélectionné est celui qui minimise le critère AIC (Critère d'Information d'Akaike)

Le paramètre de « fitness » est estimé à $f_{s/r}$ = 1.235 [0.919 ,1.63]. Ce paramètre n'est pas significativement différent de 1 cependant les simulations réalisées estiment toutes un paramètre

supérieur à 1, ce qui est en faveur d'une différence très faible durée de portage (quelques jours) nécessaire pour expliquer la tendance observée.

Pour le modèle choisi, les courbes d'incidence des méningites à pneumocoque simulées et observées entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2004 sont présentées figure 19.

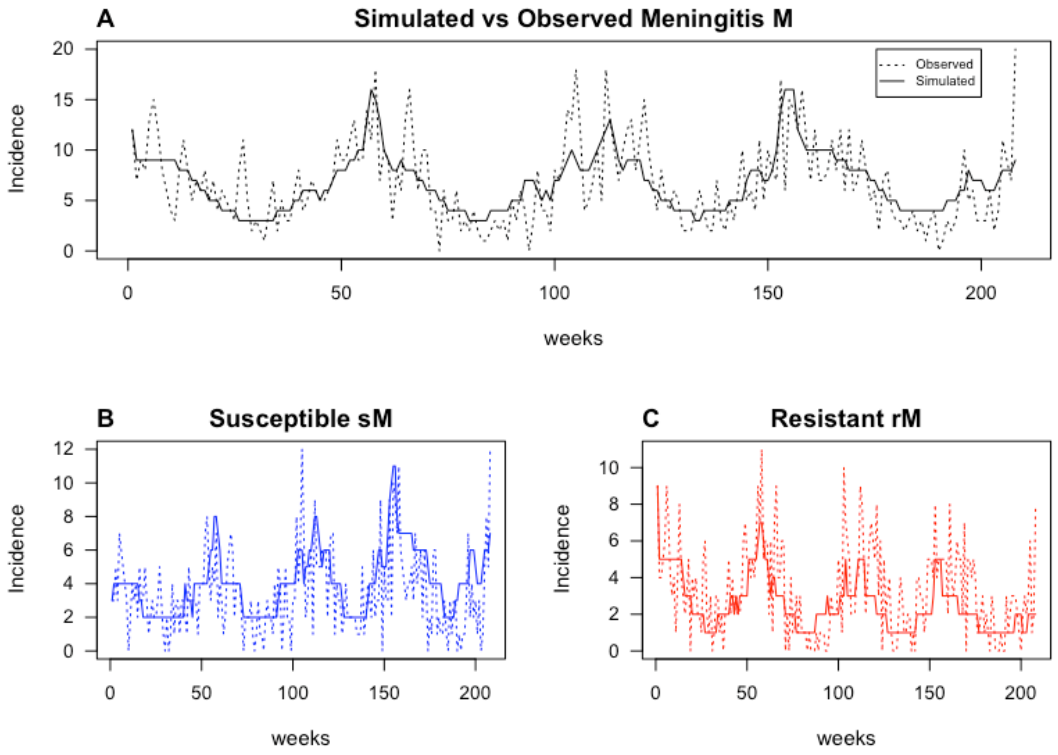


Figure 19. Incidence des méningites à pneumocoque simulées versus observées sur la période 2001-2004. Sont représentées : (A) les méningites totales, (B) les méningites issues de souches sensibles et (C) de souches résistantes. Pour les simulations, la série d'incidence des ARI est extrapolée par ajustement d'une fonction sinusoïdale en dehors des périodes pour lesquelles les données sont disponibles.

L'analyse de sensibilité permet d'étudier l'effet de faibles différences de durées de colonisation entre souches sensibles et résistantes sur la dynamique des méningites (figure 20). Dans les simulations, la durée de colonisation des souches sensibles n'est pas modifiée. La différence d'épidémicité entre les souches sensibles et résistantes a un effet important sur la part des souches S et R dans l'incidence globale des méningites.

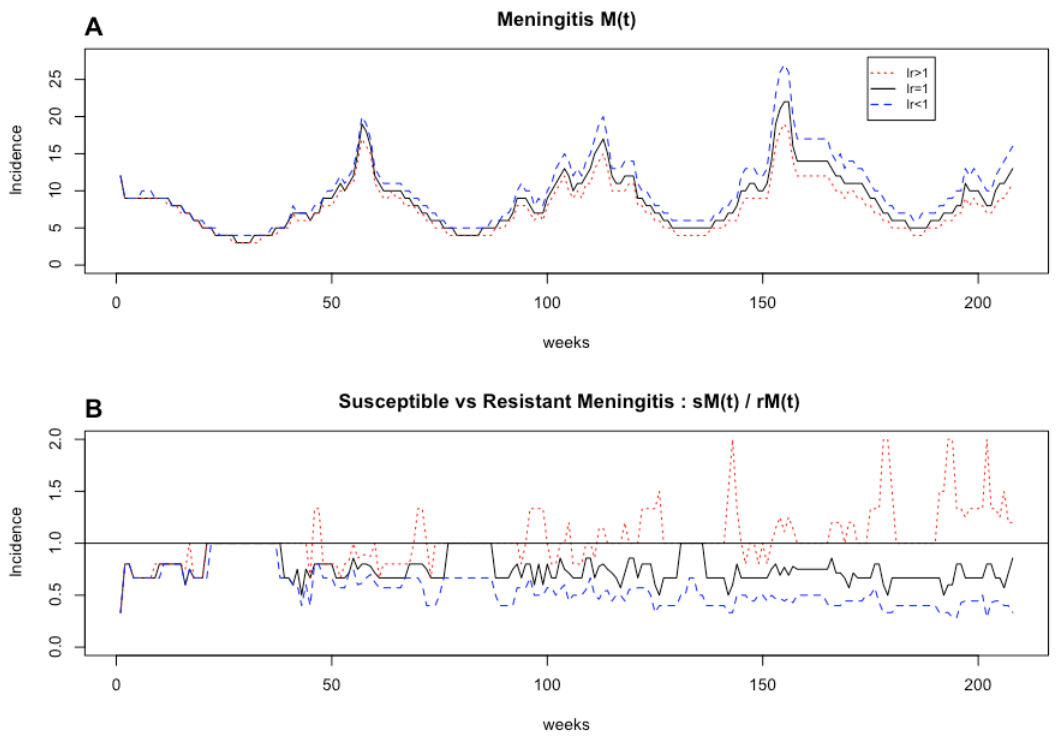


Figure 20. La dynamique des méningites à S. pneumoniae globales (A), issues de souches sensibles (B) et résistantes (C) est tracée pour 3 simulations différentes : $f_{s/r} = 0.8$; $f_{s/r} = 1$; $f_{s/r} = 1.2$. La durée de colonisation des souches sensibles est la même dans les trois simulations.

c. Discussion

i) Résumé des résultats

Les principaux résultats de cette étude combinant analyse statistique des données et modélisation mathématique sont les suivants :

- Les épidémies virales hivernales semblent jouer un rôle dans la dynamique des méningites à pneumocoque. Ce rôle pourrait être double : d'une part, les individus infectés par le virus auraient un taux de transmission ou d'acquisition de la bactérie plus élevé ; d'autre part, l'infection virale augmenterait la probabilité de développer une méningite chez les individus colonisés.
- Une diminution de la consommation antibiotique dans la communauté pourrait être associée à une augmentation des méningites issues de souches sensibles aux antibiotiques.
- Les souches sensibles de pneumocoque auraient, en moyenne, une capacité épidémique légèrement plus élevée que les souches résistantes.

L'épidémiologie et l'expression clinique des infections à pneumocoque sont multifactorielles. En particulier, elles dépendent des caractéristiques intrinsèques des pathogènes co-circulants et de leurs interactions, mais aussi des hôtes et de l'environnement dans lesquels les pathogènes circulent et avec lesquels ils interagissent (Brundage, 2006; Dowell, 2001, 2001). La corrélation temporelle entre les épidémies virales hivernales (grippe, virus respiratoire syncytial) et la survenue d'infections invasives à pneumocoque a été documentée (Dowell et al., 2003). Dans le travail présenté ici, nous apportons des éléments de compréhension concernant le mécanisme par lequel un tel lien peut exister.

Bien que des auteurs considèrent que les variations saisonnières des infections sont liées à des altérations des défenses immunitaires du fait des changements de lumière et de température, rendant les individus plus vulnérables aux pathogènes, cet argument est critiqué dans la littérature et en désaccord avec nos résultats (Dowell et al., 2003; Shackelford et al., 1973 ; Talbot et al., 2005).

Plusieurs arguments biologiques peuvent être avancés pour expliquer le risque accru de méningite dans le cas d'une colonisation à *S. pneumoniae* simultanée à une infection virale.

Il a été suggéré que la présence du virus pouvait affecter la pathogénicité intra-hôte de *S. pneumoniae*. Le virus endommagerait la muqueuse respiratoire et l'épithélium et autoriserait alors l'infection par la bactérie (McCullers, 2006; O'Brien et al., 2000; Talbot et al., 2005). Une augmentation de l'adhérence bactérienne du pneumocoque à l'épithélium a également été observée *in vitro* (O'Brien et al., 2000) et *in vivo* (van der Sluijs et al., 2006). De plus, il a été montré que l'infection grippale pouvait inhiber la réponse immunitaire naturelle aux infections à pneumocoque (McCullers, 2006; Sun et al., 2008).

Cependant, le modèle qui ne considère qu'un risque accru de méningite lorsque les individus sont simultanément colonisés par *S. pneumoniae* et infectés par un virus montre un moins bon ajustement aux données que le modèle sélectionné. Ce dernier suggère que le potentiel épidémique de *S. pneumoniae* pourrait être amplifié, les infections virales modifiant les interactions entre les hôtes en créant de nouvelles routes de transmission.

De fortes incidences d'infections bactériennes respiratoires ont été rapportées au cours des précédentes pandémies de grippe (Brundage, 2006; O'Brien et al., 2000) et la possibilité d'une augmentation de l'incidence des pneumonies durant la prochaine pandémie est souvent évoquée. Les résultats présentés dans ce travail suggèrent qu'une augmentation de l'incidence des méningites bactériennes peut également être attendue.

Des travaux récents rapportent une possible existence d'un coût associé à l'acquisition de la résistance (Dagan et al., 2008; Trzcinski et al., 2006). Ici, la différence d'épidémicité moyenne obtenue entre souches sensibles et résistantes, bien que faible, permet de confirmer et de quantifier ce coût en « fitness ».

ii) Spécificités du travail

Du point de vue méthodologique, le protocole mis en place a permis de tester nos hypothèses en exploitant les données disponibles de deux façons : d'une façon directe par l'analyse statistique des données épidémiologiques et plus indirectement par la formalisation de nos hypothèses dans un modèle mathématique et la confrontation des simulations aux données.

Du point de vue de la modélisation du pneumocoque, le modèle développé présente trois caractéristiques majeures. Il autorise la possibilité d'une épidémicité différenciée en fonction de la résistance des souches. Il formalise pour la première fois une association potentielle entre infection virale et colonisation par pneumocoque. Enfin, il modélise de façon simple le passage de la colonisation par pneumocoque à la méningite.

iii) Discussion et perspectives

Nos hypothèses seules ne permettent pas d'expliquer certains résultats de l'analyse statistique :

- **Effet à court terme** : le schéma présenté figure 21 permet d'illustrer le phénomène épidémique supposé. L'arrivée du virus aurait deux effets : amplifier la transmission des souches de pneumocoque (S et R) dans la population et augmenter l'exposition antibiotique globale. Dans cet environnement antibiotique modifié, les souches S seraient désavantagées par rapport aux R. Ceci est en accord avec l'association positive observée entre les syndromes grippaux et les méningites totales et R uniquement. L'association positive significative à court terme entre antibiotiques et méningites R et totales pourrait alors être un effet indirect de l'épidémie virale.
- **Effet à moyen terme (+5, +6, +7)** : les associations positives observées entre syndromes grippaux et méningites 5 à 7 semaines après sont en défaveur du lien causale et ne peuvent pas s'interpréter dans le cadre de nos hypothèses. Cependant, l'observation des séries M_t et ATB_t permet de mettre en évidence un pic antérieur de quelques semaines au pic annuel de syndromes grippaux. Une explication possible de ce phénomène serait l'existence d'une autre épidémie

virale antérieure de quelques semaines à la grippe. Les épidémies de VRS pourraient par exemple jouer ce rôle. Les données dont nous disposions concernant les ARIs n'étaient pas satisfaisantes pour réaliser les analyses statistiques. Cependant, l'utilisation de ces séries dans le modèle mathématique fournissait de meilleures estimations (plus faible AIC) que les données de syndromes grippaux. À l'avenir, de meilleures données pourraient nous permettre de tester cette hypothèse et de renforcer nos résultats.

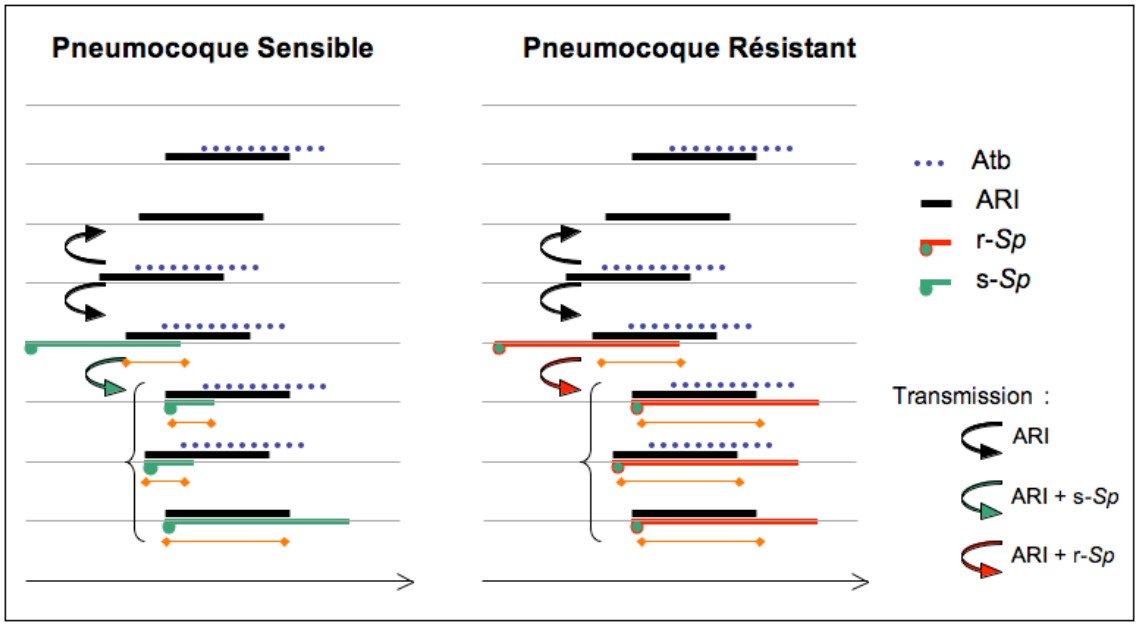


Figure 21. Impact conjugué des virus hivernaux (ARI) et de l'exposition antibiotique (ATB) sur les périodes à risque de colonisation par un pneumocoque sensible (s-Sp, à gauche) et résistant (r-Sp, à droite).

Chaque ligne correspond à l'évolution au cours du temps des états infectieux pour un individu. Les individus peuvent être infectés par le virus (segment noir) et colonisés par un pneumocoque sensible (segment vert) ou résistant (segment rouge). Les segments plus longs correspondent à des durées de colonisation ou d'infection plus longues. La plupart des infections virales sont suivies d'un traitement antibiotique (segment pointillé bleu), les antibiotiques n'ayant aucun effet sur l'infection virale et la colonisation par pneumocoque résistant, alors que chez les individus colonisés par des pneumocoques sensibles, ils ont l'effet de réduire la durée de colonisation. Nos résultats suggèrent que les périodes durant lesquelles l'individu est à la fois colonisé par S. pneumoniae et infecté par le virus sont des périodes à risque accru de méningite (segment orange).

Dans le but de réaliser des prédictions en accord avec la réalité, il est nécessaire de prendre en compte, dans les modèles, les spécificités liées au pathogène, à l'hôte et à l'environnement étudiés. Cependant, le **modèle construit** doit être le plus **simple** possible et **centré sur la problématique**. Les questions soulevées dans le cadre de ce travail concernent le rôle des infections virales et des antibiotiques sur les méningites à pneumocoque, soulevant également la question de l'existence de différences de « fitness » épidémique. Par conséquent, bien que ces aspects soient explorés avec précision dans le modèle, de nombreuses simplifications concernant

l'écologie du pneumocoque sont réalisées et les résultats présentés doivent être interprétés dans le contexte des limites suivantes.

Tout d'abord, le modèle n'est **pas structuré en fonction de l'âge**, faisant ainsi l'hypothèse d'un **mélange homogène des individus** dans la communauté. La prévalence du pneumocoque décroît avec l'âge (Ekdahl et al., 1997; Hendley et al., 1975; Regev-Yochay et al., 2004) et la plupart des méningites communautaires sont observées chez des enfants ou des adultes âgés. Ainsi, la prise en compte de l'âge pourrait permettre d'affiner les prédictions du modèle. Cependant, elle complexifierait de façon conséquente le modèle, les taux de transmission du pneumocoque en fonction de l'âge étant peu connus.

Deuxièmement, seule la diminution de sensibilité aux β-lactamines a été considérée, **négligeant la résistance et la multi-résistance aux autres antibiotiques** prescrits en communauté. En France, la plupart des souches résistantes aux pénicillines présentent également un gène de résistance aux macrolides. Inclure dans le modèle la co-sélection de la résistance aux β-lactamines par l'exposition aux macrolides pourrait amplifier l'effet sélectif sur les souches résistantes. Il est alors prévisible que, en compensation de cet avantage sélectif plus important conféré aux souches résistantes, le rapport de « fitness » moyen entre pneumocoque sensible et résistant ($f_{s/r}$) estimé par le modèle serait plus élevé.

La vaccination par le **vaccin conjugué PCV** n'est pas prise en compte dans le modèle. En France, le PCV a été introduit chez l'enfant de moins de 2 ans en 2002 mais la vaccination de tous les nouveau-nés n'est recommandée que depuis 2006 (INVS, 2006; PCV, 2002).

Les données d'incidence des méningites sur la période 2001-2004 ont permis l'estimation des paramètres du modèle les plus vraisemblables au vu des données. D'une certaine façon, les trois séries temporelles hebdomadaires ont constitué un jeu de données d'apprentissage. À l'avenir, le modèle, préalablement adapté pour tenir compte de la vaccination par le PCV, pourra être validé sur les données postérieures à 2004.

En termes d'interprétation, une **analyse plus fine de l'interaction** entre les pathogènes nécessiterait de développer un **modèle de co-infection pneumocoque / virus**, en intégrant à la fois les caractéristiques épidémiologiques du pneumocoque et celles de la grippe ou du VRS. Un tel modèle permettrait de simuler les épidémies virales, et ainsi (1) de tester comment les virus pourraient éventuellement augmenter l'épidémicité du pneumocoque (transmission et/ou acquisition) et (2) de définir la période à risque, pour les individus infectés par le virus, de développer une méningite.

À terme, ce modèle, une fois paramétré et validé, devrait permettre de tester l'impact de deux événements majeurs en terme de santé publique sur l'incidence des méningites à pneumocoque : d'une part l'impact à court terme d'une potentielle **pandémie grippale** en testant des scenarii d'usage des différents médicaments disponibles ; et d'autre part les effets à long terme d'une **diminution de la consommation antibiotique**.

En dépit des connaissances limitées concernant l'origine du coût en « fitness » associé à la résistance, une telle propriété de l'épidémiologie de *S. pneumoniae* pourrait limiter les effets attendus des campagnes publiques mises en place pour la diminution de la consommation des antibiotiques. Des travaux ont montré que l'effet d'une diminution de l'usage des antibiotiques sur les taux de résistance du pneumocoque dépendait à la fois du coût en « fitness » associé à la résistance et de l'amplitude de la diminution de la consommation de ces médicaments (Andersson, 2003; Bjorkman et al., 2000).
Nos résultats montrent qu'en réduisant les prescriptions antibiotiques, il est probable que la prévalence de la résistance soit réduite, mais qu'en contrepartie une augmentation de l'incidence des infections invasives à pneumocoque, en particulier des méningites à pneumocoque sensibles aux β-lactamines peut être attendue.

En dernier lieu, les résultats présentés dans ce travail montrent **l'importance des vaccins dans la lutte contre les infections à pneumocoque**. D'une part, les **vaccins anti-pneumococciques**, dont le contenu devra prendre en compte non seulement les souches résistantes mais aussi les souches sensibles responsables d'infections graves ; et d'autre part, les **vaccins anti-viraux** qui, immunisant les individus contre la grippe ou le VRS, pourraient limiter la dynamique de diffusion des souches de *S. pneumoniae* et le risque d'infection invasive.

Chapitre VIII - Discussion générale et Perspectives

VIII.1. Résumé des Résultats

a. Quatre modèles spécifiques

L'objectif de cette thèse était de développer des outils de modélisation mathématique afin d'étudier la dynamique de transmission des bactéries résistantes dans la communauté, dans le cadre du pneumocoque. Trois problématiques en lien avec les modifications écologiques et la dynamique épidémiologique du pneumocoque sont soulevées :

(1) Quel est l'effet d'une modification de l'exposition antibiotique, se manifestant par l'usage d'une nouvelle molécule ou par une modification des doses des anciens antibiotiques, sur les distributions des résistances ?

(2) Quel peut être l'influence de l'usage de vaccins conjugués sur la distribution des souches de pneumocoque dans la communauté ?

(3) Comment peut-on expliquer la dynamique d'incidence des méningites à pneumocoque ? En particulier, quels sont les rôles joués par l'exposition antibiotique, les infections virales et le coût associé à la résistance ?

Quatre modèles spécifiques ont été développés afin de répondre à ces différentes **questions**. Dans chacun des travaux présentés, le **choix des composantes spécifiques à la problématique** et **la formalisation des mécanismes biologiques et épidémiologiques** permettant de construire un modèle de transmission du pneumocoque ont été réalisés. Des **analyses de sensibilité** sur les paramètres connus et inconnus ont permis d'évaluer le rôle des paramètres sur les prédictions du modèle. Enfin les inférences sur les paramètres inconnus ont

conduit à proposer des hypothèses concernant les mécanismes biologiques. Lorsque des données étaient disponibles, le modèle a pu être validé. Il nous a ensuite été possible de réaliser des **simulations** et **proposer des scénarii prédictifs**.

De ces travaux, il ressort que l'exposition médicamenteuse (antibiotiques et vaccin) peut être considéré comme un facteur environnemental majeur pour la sélection des souches de sensibilité diminuée aux médicaments. De plus, ils **permettent d'apporter des éléments de connaissance importants pour la mise en place de mesures de santé publique associées à la lutte contre la diffusion de la résistance** du pneumocoque dans la communauté.

b. Résultats apportés en terme de santé publique et de compréhension de la biologie

L'importance des politiques antibiotiques sur la diffusion des souches de pneumocoque **résistantes et multi-résistantes** dans la communauté sont soulignés dans les travaux présentés dans le chapitre V.

Ainsi, le modèle qui reproduit l'effet des doses reçues au niveau individuel, suggère que la prescription de **doses plus fortes** pour contourner les échecs thérapeutiques liés à la résistance **pourrait avoir des conséquences au niveau populationnel** (cf V-II). Cette prescription pourrait sélectionner des **niveaux de résistance plus élevés** mais rendraient, en parallèle, **la résistance moins fréquente**. Ce travail fournit aussi des éléments de discussion en défaveur de la validité de la **dose définie journalière** (defined daily dose ou **DDD**) comme mesure de référence de la consommation des β-lactamines dans le cadre de la surveillance de la résistance du pneumocoque.

De plus, nous avons modélisé l'introduction d'une nouvelle classe antibiotique (les kétolides) dans la communauté afin d'étudier son influence sur les résistances du pneumocoque (cf V-III). Les résultats montrent qu'**une innovation thérapeutique** utilisée largement pourrait avoir un **impact fort sur l'écologie bactérienne** : son usage pourrait permettre de **limiter la diffusion des souches multi-résistantes** aux anciens antibiotiques, mais aussi **accélérerait l'émergence** et la sélection des souches résistantes à ce nouvel antibiotique. Jusqu'à aujourd'hui, c'est la diversité des molécules et l'introduction de nouvelles classes qui ont permis de contourner les problèmes liés à la résistance, promouvoir l'innovation demeure donc prioritaire.

Les conséquences de l'existence d'un **échappement d'ordre génétique au vaccin conjugué** sont abordées dans le chapitre VI. Le modèle mathématique développé a pour objectif l'étude du risque d'échappement, par un événement génétique particulier, le « switch » capsulaire, dans une population vaccinée par le PCV. Les prédictions du modèle montrent que dans les conditions actuelles, et **à court terme, le risque d'infections invasives liées au « switch » capsulaire chez les individus vaccinés reste faible**. Elles mettent cependant en évidence la nécessité d'une meilleure connaissance des phénomènes de résistance aux vaccins et la mise en place d'une surveillance de l'évolution des sérotypes dans les populations vaccinées.

Enfin, les travaux présentés dans le chapitre VII visent à explorer certains aspects de la **dynamique de transmission et d'infection du pneumocoque**. Deux aspects sont explorés en particulier : d'une part, **l'interaction** qui pourrait exister **entre infections virales et méningites bactériennes** à pneumocoque ; et d'autre part **l'existence d'un coût en épidémicité** pour les souches résistantes et l'influence de l'évolution de l'exposition antibiotique sur l'incidence des méningites à pneumocoque. Le travail réalisé comprend deux parties, une analyse statistique des données épidémiologiques françaises sur la période 2001-2004 et la construction d'un modèle mathématique qui décrit à la fois la dynamique des infections virales et des méningites à pneumocoque.

Les simulations suggèrent que **les virus hivernaux pourraient jouer un rôle** à la fois sur **la transmission** du pneumocoque dans la communauté et sur **sa pathogénicité** chez les individus infectés par un virus respiratoire. Ces observations conduisent à deux constats majeurs. D'une part, la **vaccination conjointe** avec des vaccins anti-pneumococciques et anti-grippaux ou anti-viraux (anti-VRS) pourrait conférer une meilleure protection contre les infections graves à pneumocoque. D'autre part, ils confirment que, au niveau individuel la **prescription préventive** d'antibiotiques chez les patients atteints d'infection virale, bien que sans effet sur l'élimination du virus, pourrait protéger contre une surinfection grave d'origine bactérienne. Il est cependant très vraisemblable que ces pratiques préventives sélectionnent la résistance et accélèrent la diffusion des souches résistantes au niveau de la population. Dans ce cadre, évaluer pour mettre en balance les intérêts individuels et collectifs en termes d'infections et de résistances pourrait devenir nécessaire (Foster et al., 2006).

L'analyse statistique et l'estimation du paramètre de « fitness » montrent qu'une **diminution de la consommation antibiotique** pourrait être associée à une **légère augmentation des méningites issues de souches sensibles**. En effet, **un léger coût en « fitness »** associé à la

résistance est estimé, caractérisé par une durée de colonisation moyenne légèrement supérieure pour les souches sensibles.

Ces résultats sont à placer **dans le contexte de la campagne visant à réduire la consommation antibiotique** menée en France depuis 2002 par les Caisses Nationales d'Assurances Maladies. Cette campagne a eu pour conséquence une diminution de plus de 25% de la consommation antibiotique globale (Sabuncu et al.). Bien qu'il soit difficile d'anticiper l'effet de ces modifications de prescriptions sur l'évolution de l'épidémiologie du pneumocoque, des travaux ont montré que, si la sélection des souches résistantes était un phénomène rapide, il n'en était pas de même pour la recolonisation par les souches sensibles (Levin, 2001). Ici, les analyses indiquent qu'une **forte diminution des antibiotiques** permettrait de **réduire de façon efficace les taux de résistance** mais pourrait être suivie d'une **augmentation des infections invasives** à pneumocoque sensible.

VIII.2. Évaluation du coût humain et économique de la résistance

D'importants efforts sont menés afin de mieux comprendre, d'anticiper et de contrôler la diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques. Ces efforts se manifestent par de nombreux travaux de recherche et la mise en place de mesures de grande envergure au niveau communautaire. Cependant, ces efforts sont à mettre en perspective avec le surcoût relatif à la résistance bactérienne, au niveau humain comme au niveau économique.

Il n'existe à ce jour aucune évaluation globale des conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ces conséquences se traduisent généralement, **du point de vue humain**, par une augmentation de la mortalité, de la morbidité et des séquelles ; et, **du point de vue économique**, par une augmentation du taux d'hospitalisation, des durées de séjours, des durées de traitements ou du coût des traitements (Asche et al., 2008; Kaye et al., 2008).

Les résultats présentés dans le chapitre VII et d'autres études peu nombreuses suggèrent qu'une diminution forte de la consommation antibiotique pourrait engendrer une augmentation de l'incidence des infections à pneumocoque sensible (Dagan et al., 2008; Salomon et al., 2008). Si ce résultat se confirme, le contrôle des taux de résistance en communauté doit être mis en balance avec un risque plus élevé d'infections bactériennes graves pour lesquels les

antibiotiques disponibles sont efficaces. Le rapport bénéfice-risque de telles mesures doit être étudié.

Les mesures de la morbidité et de la mortalité associées à la résistance (risque attribuable) se heurtent à des **difficultés méthodologiques**. **En communauté**, il n'existe pas de source centralisée d'informations permettant de quantifier les conséquences de la résistance dans les cas d'infections communautaires graves. **À l'hôpital**, il est difficile d'évaluer le sur-risque d'infection nosocomiale à bactérie résistante, ce risque étant lui même plus élevé chez les patients hospitalisés pour des pathologies avec un risque de mortalité accru.

Malgré ces difficultés, l'évaluation des conséquences en termes de morbidité, de mortalité et de retentissement économique de la résistance à l'hôpital et en communauté devient incontournable. Une telle évaluation permettra d'apprécier l'ampleur du phénomène, d'argumenter les décisions sanitaires et de définir des objectifs pour les politiques de maîtrise de la diffusion de la résistance bactérienne.

VIII.3. Modélisation des phénomènes de résistance : limites et perspectives

a. Spécificités de nos travaux dans le contexte de la modélisation de la résistance

À ce jour, peu de travaux intègrent dans un même modèle les aspects populationnels et individuels. Pourtant, l'épidémiologie associée à un triplet « population-antibiotique-pathogène » ne peut pas être extrapolée à d'autres triplets. Il est nécessaire de construire des modèles spécifiques prenant en compte les caractéristiques de ces trois agents et de leurs interactions.

Les quatre modèles devéloppés dans cette thèse s'attachent à prendre en compte à la fois les spécificités de la population étudiée, les spécificités des hôtes et les caractéristiques particulières des pneumocoques en fonction de leur sensibilité. En particulier, une description précise des mécanismes de résistance a été réalisée, permettant de mettre en évidence l'importance du choix des doses prescrites ou l'impact potentiel de l'usage des kétolides.

Par ailleurs, peu de modèles publiés décrivent des interactions entre des pathogènes distincts, comme la colonisation simultanée par deux souches de la même espèce ou d'espèces différentes,

les phénomènes de compétition ou encore la présence simultanée au sein d'un hôte de souches bactériennes et de virus. Nous avons développé deux modèles prenant en considération ces interactions. Ainsi, la colonisation simultanée par deux souches distinctes (vaccinale et non-vaccinale) et la possibilité d'échange entre ces souches a été modélisée (chapitre VI). La colonisation par pneumocoque et l'infection par un virus grippal, permettant ainsi d'inférer des hypothèses concernant l'interaction entre ces pathogènes a été formalisée dans un même modèle (chapitre VII).

b. Limites des modèles

Il existe une forte production scientifique dans le domaine de la modélisation des phénomènes de résistance. Les méthodes de simulation et d'estimation des paramètres ont récemment connu de nets progrès. Cependant, le réalisme des prédictions proposées par ces modèles est limité d'une part, par nos connaissances et la non-prise en compte dans les modèles de mécanismes biologiques clés, et d'autre part, par une description trop simpliste des transmissions inter-individuelles.

i) Des simplifications concernant des mécanismes biologiques clés

La modélisation cherche par essence à simplifier les phénomènes en ne conservant que les propriétés majeures dans le cadre de la question posée. Dans les modèles classiques de sélection et de diffusion des bactéries résistantes, certains mécanismes biologiques qui peuvent jouer un rôle important sont le plus souvent négligés. Parmi ceux-ci, nous souhaitons souligner:

- Les phénomènes de **compétition et de co-colonisation intra-espèce ou inter-espèces** au sein des individus (la plupart des modèles considèrent une compétition totale pour la niche écologique et négligeant la colonisation ou l'infection multiple)[21] ;
- Les **interactions virus/bactéries**;
- Ou encore des **capacités épidémiques** différentes en fonction des souches, de leur sérotype et/ou de leur niveau de résistance.

[21] La non-prise en compte de ces propriétés a pour origine une connaissance incomplète des mécanismes biologiques en jeu et surtout des distributions épidémiologiques de co-colonisations. Concernant le pneumocoque, la plupart des études de portage ne recueillent que la souche majoritaire chez les individus et rares sont les études présentant des données de portage complètes. Il est alors impossible pour les modélisateurs de savoir, à partir des données, si cette souche majoritaire était présente seule ou non.

ii) Une mauvaise description des transmissions inter-individuelles dans les modèles

Si des données pharmacologiques de bonne qualité concernant la consommation antibiotique et les taux de vaccination sont aujourd'hui directement utilisables dans les modèles, la description épidémiologique des populations reste superficielle et peu satisfaisante.

À l'échelle de la population, le paramètre clé de la dynamique épidémique est le nombre de reproduction basique (R_0). Ce paramètre dépend fortement du taux de contacts infectieux (ou taux de transmission) et de la durée d'infection. Les prédictions des modèles sont extrêmement sensibles à ces deux paramètres et par conséquent au R_0.

Alors que pour les infections sexuellement transmissibles, des données décrivant les fréquences de contacts à risque et le taux de nouveaux partenaires sont aujourd'hui disponibles, pour les **pathogènes transmis par voie aérienne**, les **risques de contacts infectieux** sont **mal connus et très difficiles à quantifier**.

En particulier, une grande incertitude réside sur le risque de transmission **au sein des classes d'âge et entre les classes d'âge**. Dans le cas du pneumocoque, c'est dans la sous-population des enfants de moins de 5 ans que l'on observe les taux de colonisation les plus élevés, de même que les plus forts taux d'exposition aux antibiotiques. Les jeunes enfants joueraient ainsi un rôle important dans la sélection et dans la diffusion de la résistance. Un modèle dans lequel la population est décrite de manière homogène ne peut alors pas traduire correctement ces propriétés.

Dans les modèles compartimentaux, la **matrice WAIFW** ('Who Acquires Infection From Whom') caractérise la distribution et la fréquence des contacts infectieux au sein et entre les différents groupes de la population considérée (Anderson et al., 1991). Le taux de contacts infectieux peut être défini comme le produit du nombre de contacts à risque (c) par la probabilité de transmission lors d'un contact (p) : $\beta = p \times c$.

Des analyses de sensibilité sur ce paramètre ont montré que les modèles étaient sensibles à la structure des matrices de contact (Wallinga et al., 2006). Cependant, la majorité des modèles prenant en compte différentes classes d'âge font des **hypothèses simplificatrices** sur cette matrice afin de limiter le nombre de paramètres (Figure 22) (Anderson et al., 1991; Diekmann et al., 2000).

WAIFW 1

β_1	β_1	β_3	β_4	β_5
β_1	β_2	β_3	β_4	β_5
β_3	β_3	β_3	β_4	β_5
β_4	β_4	β_4	β_4	β_5
β_5	β_5	β_5	β_5	β_5

WAIFW 2

β_1	β_1	β_1	β_4	β_5
β_1	β_2	β_3	β_4	β_5
β_1	β_3	β_3	β_4	β_5
β_4	β_4	β_4	β_4	β_5
β_5	β_5	β_5	β_5	β_5

WAIFW 3

β_1	β_1	β_1	β_1	β_1
β_2	β_2	β_2	β_2	β_2
β_3	β_3	β_3	β_3	β_3
β_4	β_4	β_4	β_4	β_4
β_5	β_5	β_5	β_5	β_5

WAIFW 4

β_1	β_5	β_5	β_5	β_5
β_5	β_2	β_5	β_5	β_5
β_5	β_5	β_3	β_5	β_5
β_5	β_5	β_5	β_4	β_5
β_5	β_5	β_5	β_5	β_5

Figure 22. Quatre exemples d'hypothèses simplificatrices concernant la matrice "Who Acquired Infection From Whom". Ici la population est répartie selon 5 classes d'ages et l'élément m_{ij} de la matrice M représente le taux, pour un individu de la classe d'âge i, de contact et transmission avec un individu de la classe d'âge j. (Source : Anderson and May, 1991)

Dans le cas courant où la matrice est supposée symétrique, le taux de contacts infectieux d'un adulte à un enfant est supposé égal au taux de contact infectant d'un enfant à un adulte. Dans le cas du pneumocoque, cette hypothèse n'est pas réaliste. En effet, s'il est clair que tous les enfants sont en contact avec au moins un ou deux adultes (ses parents), la réciproque est fausse. De plus, pour des raisons d'immunité acquise, ou inversement d'immunodépression, il est vraisemblable que la probabilité d'acquisition d'un pathogène soit dépendante de l'âge.

c. Perspectives pour les modèles

i) Épidémiologie

Ainsi, la description de l'épidémiologie particulière des pathogènes transmis par voie aérienne (PTA) dans les modèles nécessite d'être améliorée afin que les modèles puissent devenir de véritables outils d'aide à la décision en santé publique. En particulier, l'effort de recherche doit porter, d'une part, sur une meilleure formalisation des contacts et ainsi une amélioration des modèles structurés sur l'âge et d'autre part, sur une meilleure compréhension des contacts à risque et des voies de transmission.

Améliorer les modèles structurés sur l'âge par une meilleure formalisation des contacts

La description des réseaux de contacts devra évoluer en intégrant, pour les sous-groupes étudiés, une description réaliste des interactions mais aussi une description du niveau de risque de transmission en fonction de l'âge des individus (Melegaro et al., 2004).

Il serait par exemple possible de **décomposer la matrice de contacts efficaces WAIFW en deux nouvelles matrices** :

- **Une matrice décrivant les taux de contact ou de proximité** ;
- **Une matrice décrivant les probabilités d'acquisition**, prenant en compte les aspects immunitaires en fonction du sous-groupe considéré.

Par ailleurs, l'utilisation de fonctions de surface pour la description des contacts a été proposée (Farrington et al., 2004). **Les modèles agents**, et les modèles « petits mondes », dans lesquels chaque individu est modélisé et tous les comportements sont simulés individuellement, permettent également de décrire avec plus de précision les interactions au sein des populations, en utilisant par exemple des distributions sur les paramètres des contacts ou **des réseaux d'interactions** entre les agents (Ferguson et al., 2005; Karlsson et al., 2008).
Cependant, cette description plus précise des contacts, que ce soit par des matrices et des surfaces de contacts dans les modèles mathématiques dynamiques ou des réseaux d'interactions dans les modèles agents, est limitée par la faible connaissance des contacts à risque pour les PTA. Une meilleure compréhension de la transmission inter-inviduelle de ces pathogènes est aujourd'hui nécessaire pour permettre d'estimer les paramètres des modèles.

Une meilleure compréhension des contacts à risque

Mieux comprendre la nature et le réseau de transmission des PTA nécessite de repenser les études épidémiologiques et de développer de nouveaux outils de recueil et d'analyse de ces données. La problématique de la description adéquate des contacts infectieux pose à la fois des questions **sociologiques** et **épidémiologiques**.

D'un point de vue sociologique, des travaux commencent à émerger. À titre d'illustration, Edmunds et al. ont recueilli les **fréquences de contacts** entre les individus au sein de différents pays d'Europe (Edmunds et al., 2006; Mossong et al., 2008; Zagheni et al., 2008) permettant de

mettre en évidence des différences importantes entre les classes d'âge et entre les pays. Globalement, les contacts ont lieu au sein des mêmes classes d'âge ; avec des exceptions de contacts interclasses correspondant notamment aux relations entre enfants et parents ou grands-parents. Les travaux d'Edmunds et al. constituent une source de données importante pour améliorer la vraisemblance des modèles populationnels, en particulier pour la description de l'épidémiologie de la résistance du pneumocoque dans laquelle les jeunes enfants jouent un rôle clé. Cependant, une meilleure compréhension de la **nature des contacts à risque** en fonction des pathogènes est nécessaire.

D'un point de vue épidémiologique, des méthodes d'investigations innovantes visant à recueillir des données de contacts à risque commencent également à émerger. À titre d'exemple, dans le cadre du projet européen MOSAR[22], des données microbiologiques (colonisation par *S. aureus* résistant à la méthicilline) ainsi que des données sur les contacts (proximité entre les individus) sont recueillies auprès des patients et du personnel soignant de services hospitaliers. Les temps de proximité sont collectés à partir d'une technologie développée par l'INRIA : les log-sensors (Chelius et al., 2007). Malgré les difficultés évidentes de la mise en place de telles études en communauté (choix des sous-populations[23], limites géographiques pour la collecte des données, durée d'étude), elle sera nécessaire pour une meilleure compréhension de la transmission des PTA.

L'analyse des données requiert enfin des innovations méthodologiques. Des méthodes d'estimation des taux et des routes de transmission, le plus souvent fondées sur une approche bayésienne, ont été développées ces dernières années et appliquées à des données hospitalières ou communautaires (Cauchemez et al., 2006; Whitaker et al., 2004). Les réseaux de contacts issus des log-sensors évoluant dans le temps, l'analyse des données de proximité devra intégrer les aspects dynamiques du phénomène (des méthodes relatives aux réseaux dynamiques peuvent être envisagées).

ii) Microbiologie

L'amélioration de la description des phénomènes dans les modèles passe nécessairement par une meilleure connaissance des mécanismes biologiques. Dans ce cadre, des allers-retours entre

[22] MOSAR acronyme de « Mastering hOSpital Antimicrobial Resistance and its spread into the Community ». Projet financé par le 6ème programme européen.
[23] au sein de familles ou d'écoles

formalisation mathématique et expérimentation biologique et épidémiologique sont nécessaires. Cette interdisciplinarité devrait permettre, d'une part, la construction de modèles plus complets et précis, et d'autre part, une orientation des expériences biologiques vers les mécanismes spécifiques qui pourraient être à l'origine de l'émergence et de la sélection des souches dans les populations.

Épidémicité intrinsèque des souches

L'existence ou non d'une épidémicité variable suivant les souches et d'un coût potentiel en « fitness » associé à la résistance est encore débattue dans la communauté scientifique. Les études microbiologiques et de modélisation réalisées ont montré que, s'il existe une différence de « fitness » entre souches sensibles et souches de sensibilité diminuée, elle est très faible et difficile à démontrer (De Gelder et al., 2004). Pour cette raison, ce paramètre est très rarement pris en compte dans les modèles. Pourtant, il semblerait que cette caractéristique ait un poids important dans la diffusion des souches dans certains environnements. Sa connaissance devient donc cruciale si l'on souhaite anticiper correctement l'impact des mesures de santé publique en terme d'évolution de la résistance.

Les observations épidémiologiques ont montré que, dans des environnements dans lesquels l'exposition antibiotique est faible, les souches sensibles prédominent (Dagan et al., 2008; Guillemot et al., 2005). Ce phénomène pourrait s'expliquer non pas par un « fitness » supérieur de toutes les souches sensibles par rapport aux souches résistantes de même sérotype mais par un « fitness » moyen global supérieur des souches sensibles. Pour certains sérotypes, les mutants résistants seraient très épidémiques alors que pour d'autres, peu observés dans les études communautaires de portage, l'acquisition de la résistance pourrait constituer un coût élevé. De manière identique, certains types « wild type » seraient très épidémiques et compétitifs même dans des environnements dans lesquels l'exposition antibiotique est forte. Ainsi, cette différence d'épidémicité entre souches sensibles et résistantes pourrait dépendre du sérotype de la souche de pneumocoque.

Si cette hypothèse est vraie, les études portant sur l'épidémicité différenciée ne peuvent se limiter à une comparaison « souches sensibles » versus « souches résistantes » et il est important de prendre en compte le sérotype. **Il est nécessaire** de mettre en place des études[24] afin de

[24] La mise en place de telles études est complexe. Le recueil porte à la fois sur les données microbiologiques mais aussi sur les informations épidémiologiques nécessaires pour estimer la capacité épidémique des souches étudiées.

caractériser l'épidémicité intrinsèque des souches en fonction de leur phénotype de résistance et de leur sérotype pour améliorer notre connaissance et par conséquent les modèles.

La modélisation associée à des données de portage et d'exposition antibiotique issues d'études épidémiologiques devrait permettre d'étudier ces aspects et de caractériser les capacités épidémiques des différentes souches. Des travaux montrent, à partir de données issues de foyers et d'écoles, que les caractéristiques épidémiques dépendent des sérotypes considérés (Cauchemez et al., 2006; Melegaro et al., 2007). Cependant aucune estimation des taux de transmission des différents sérotypes en fonction de leur sensibilité n'a été réalisée. Les données recueillies dans le cadre de l'étude Aubeppin, qui apportent des informations sur le portage chez des enfants d'écoles primaires dans différentes conditions d'exposition antibiotique, ont déjà permis de montrer que la transmissibilité des souches vaccinales et non vaccinales ne différait pas significativement (Cauchemez et al., 2006; Guillemot et al., 2005). Ces données, associées à un modèle de transmission que nous avons développé, devraient permettre d'apporter des éléments de connaissance sur les caractéristiques épidémiques des différents sérotypes présents en fonction de leur phénotype de résistance.

Compétition et synergie entre les souches

Très peu de travaux de modélisation prennent en considération la colonisation multiple par le pneumocoque. En effet, le nombre d'études épidémiologiques rapportant des données de colonisation multiple de *S. pneumoniae* dans les populations est très faible et le plus souvent, seuls le sérotype et le phénotype de résistance de la souche majoritaire sur le prélèvement sont analysés (Stewart et al., 1998).

Supposer que des souches différentes ne colonisent jamais simultanément un hôte revient à faire l'hypothèse d'une compétition totale entre les souches : porter une souche protège des autres. Aujourd'hui, avec l'introduction sur le marché de vaccins conjugués 7-, 10- et 13-valents, la question d'un possible remplacement des types se pose et la connaissance des colonisations multiples devient essentielle (Lipsitch, 1999).

Dans le cadre de l'étude MOSAR, les prélèvements issus des patients, associés aux données de contacts devraient permettre d'estimer des paramètres relatifs à la transmissibilité de *S. aureus* en milieu hospitalier.

Cette question est relative à une meilleure compréhension de la synergie et/ou de la compétition qui existent au sein d'une espèce bactérienne et entre les espèces. **Des collaborations** entre **épidémiologistes** et **écologistes** pourraient permettre d'approfondir nos connaissances et ainsi d'améliorer les modèles actuels.

iii) Place du projet AReMIS

Dans le cadre des projets AReMIS[25], SELERA[26], MOSAR (WP8)[27], nous développons un modèle hospitalier susceptible d'apporter des éléments de connaissance sur les différents aspects cités ci-dessus. Le modèle utilise la méthodologie multi-agents pour décrire à la fois la colonisation intra-hôte et la dynamique épidémiologique des souches bactériennes dans un service hospitalier. Dans ce modèle, la spécificité des acteurs humains, des agents bactériens et des médicaments du service hospitalier sont pris en compte. Les caractéristiques des individus diffèrent en fonction de leur identité (patient, infirmière ou médecin) et les emplois du temps y sont spécifiquement décrits. Les différents pathogènes circulant se différencient par des durées de colonisations, des épidémicités ou des niveaux de résistance différents. Enfin, les différentes classes antibiotiques utilisées et la multi-exposition antibiotique sont prises en compte. Le modèle vise à décrire avec précision les différents évènements susceptibles d'avoir un effet sur la diffusion de souches bactériennes sensibles et résistantes dans un service hospitalier. Les simulations de ce modèle, associées aux données recueillies dans le cadre du projet MOSAR-WP8 (données microbiologiques et données de contacts), nous permettrons de tracer les routes de transmission et d'estimer les caractéristiques épidémiologiques des souches circulantes. Il sera alors possible de qualifier les différents clones observés en fonction de leur épidémicité, leur adhérence, leur durée de colonisation, leur virulence, etc.

Une description du modèle est disponible en ligne (http://sites.google.com/site/nososim/). Dans le cadre de ce travail, trois publications sont en cours de rédaction :

- Nomad health-care workers as potential superspreaders: an agent-based modeling study. Temime L., Opatowski L., Pannet Y., Brun-Buisson C., Boëlle P-Y, Guillemot D.
- Noso-Simu : An agent-based platform for simulating pathogen circulation in a hospital ward. Temime L, Pannet Y, Opatowski L, Guillemot D, Boëlle PY
- Un travail sur le risque hospitalier associé aux clones de MRSA communautaires.

[25] AReMIS : accronyme du projet « Antibiotic Resistance Minimizing Software » financé dans le cadre de l'appel d'offre conjoint de l'INRIA, le CNRS et l'INSERM : « Santé : Information et technologies »
[26] SELERA est un projet financé par l'AFFSET
[27] Work package 8 du projet MOSAR (https://www.mosar-sic.org/mosar/en-GB/Our+activities/Understand+transmission+of+resistance/)

VIII.4. Futur des modèles dans le domaine des maladies infectieuses

Pour convaincre décideurs de santé publique et médecins de l'utilité des modèles, une description de plus en plus précise des phénomènes est recherchée, avec **le développement de modèles de plus en plus complexes**. En particulier, les **modèles agents**, qui simulent les comportements au niveau de l'individu, sont de plus en plus utilisés. Cependant, cette amélioration de la précision s'accompagne également d'une augmentation conséquente du nombre de variables dans les modèles et donc de la complexité des modèles.

L'usage des modèles agents présente **deux intérêts majeurs.** Tout d'abord ils permettent de prendre **en compte les comportements individuels** qui peuvent avoir un impact fort sur la transmission des pathogènes, notamment dans le cadre de petites populations. De plus ils permettent de décrire avec **plus de précision les phénomènes considérés**, sans être limités par une croissance exponentielle du nombre de compartiments et d'équations. Ces modèles s'avèrent donc très utiles pour la modélisation de la transmission des pathogènes dans des sous-populations particulières comme les pathogènes nosocomiaux.
Cependant, de tels modèles n'ont d'intérêt que dans le cadre d'une bonne connaissance des variables utilisées. Ainsi, la complexification des modèles ne peut se faire qu'en parallèle d'un recueil de données conséquent, dans le cadre d'une collaboration entre modélisateurs, médecins et épidémiologistes, réalisant de nombreux allers-retours entre modélisation et épidémiologie de terrain.

VIII.5. Conclusion

Dans ce travail de thèse, quatre modèles mathématiques de la dynamique de transmission du pneumocoque ont été développés. Ces modèles apportent une formalisation plus précise de l'exposition antibiotique des populations (doses et multi-exposition aux antiinfectieux) et des mécanismes d'acquisition de la résistance et proposent une formalisation de l'interaction entre le pneumocoque et les virus hivernaux. Les résultats de ces travaux renforcent l'idée que l'exposition médicamenteuse des populations (antibiotiques et vaccins) est un facteur environnemental majeur pour la sélection des souches de sensibilité diminuée aux médicaments. De plus, ils mettent en évidence la nécessité d'anticiper les conséquences, au niveau populationnel, des mesures de santé publique mises en place pour lutter contre la diffusion des résistances.

La modélisation peut permettre de mieux comprendre et d'anticiper les phénomènes épidémiques et les évolutions écologiques des souches bactériennes. Cependant, pour que ces modèles puissent devenir de véritables outils d'aide à la décision, utilisables par les médecins et les décideurs de santé publique, un plus grand réalisme doit être recherché dans la description des phénomènes et dans la définition des variables.

L'amélioration des modèles nécessitera une meilleure connaissance des aspects microbiologiques (compétition entre les souches, « fitness ») et épidémiologiques (définition des contacts à risque de transmission, meilleure connaissance des durées de colonisation) des espèces bactériennes. Enfin, des travaux de recherche visant à une meilleure description mathématique des réseaux de transmission des pathogènes au sein des populations devront être menés.

Bibliographie

Akaike H **(1974)** A new look at statistical model identification. IEEE Transactions on Automatic Control AU(19): 716-722.

Al-Lahham A, Appelbaum PC, van der Linden M, Reinert RR **(2006)** Telithromycin-nonsusceptible clinical isolates of Streptococcus pneumoniae from Europe. Antimicrob Agents Chemother 50(11): 3897-3900.

Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S **(2004)** Antibiotic selection pressure and resistance in Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes. Emerg Infect Dis 10(3): 514-517.

Anderson RM, May RM **(1991)** Infectious Diseases of humans. Dynamics and Control. New York: Oxford University Press.

Andersson DI **(2003)** Persistence of antibiotic resistant bacteria. Curr Opin Microbiol 6(5): 452-456.

Andersson DI **(2006)** The biological cost of mutational antibiotic resistance: any practical conclusions? Curr Opin Microbiol 9(5): 461-465.

Andersson M, Ekdahl K, Molstad S, Persson K, Hansson HB, et al. **(2005)** Modelling the spread of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in day-care and evaluation of intervention. Stat Med 24(23): 3593-3607.

Appelbaum PC **(1992)** Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an overview. Clin Infect Dis 15(1): 77-83.

Armeanu E, Bonten MJ **(2005)** Control of vancomycin-resistant enterococci: one size fits all? Clin Infect Dis 41(2): 210-216.

Armitage P, Colton T **(2004)** Encyclopedia of biostatistics. Chisterer, United Kingdom: John Wiley & Sons.

Asche C, McAdam-Marx C, Seal B, Crookston B, Mullins CD **(2008)** Treatment costs associated with community-acquired pneumonia by community level of antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 61(5): 1162-1168.

Auranen K, Arjas E, Leino T, Takala A **(2000)** Transmission of pneumococcal carriage in families : a latent Markov process model for binary longitudinal data. Journal of the American Statistical Association 95(452): 1044-1053.

Austin DJ, Bonten MJ, Weinstein RA, Slaughter S, Anderson RM **(1999)** Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. Proc Natl Acad Sci U S A 96(12): 6908-6913.

Austin DJ, Kakehashi M, Anderson RM **(1997)** The transmission dynamics of antibiotic-resistant bacteria: the relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. Proc Biol Sci 264(1388): 1629-1638.

Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM **(1999)** The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. Proc Natl Acad Sci U S A 96(3): 1152-1156.

Aziz MA, Wright A, Laszlo A, De Muynck A, Portaels F, et al. **(2006)** Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. Lancet 368(9553): 2142-2154.

Ball P **(2007)** Conclusions: the future of antimicrobial therapy - Augmentin and beyond. Int J Antimicrob Agents 30(Suppl 2): S139-141.

Baquero F **(1995)** Pneumococcal resistance to beta-lactam antibiotics: a global geographic overview. Microb Drug Resist 1(2): 115-120.

Baquero F, Negri MC, Morosini MI, Blazquez J **(1998)** Antibiotic-selective environments. Clin Infect Dis 27(Suppl 1): S5-11.

Bergman M, Huikko S, Huovinen P, Paakkari P, Seppala H **(2006)** Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 50(11): 3646-3650.

Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M **(2004)** Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. Proc Natl Acad Sci U S A 101(36): 13285-13290.

Bernoulli D **(1766)** Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de

l'inoculation pour la prévenir. Histoire de l'Académie royale des sciences : mémoires de mathématiques et de physique): 1-40.

Bingen E **(2005)** Physiopathologie des infections à pneumocoque en pédiatrie. MTP Médecine thérapeutique pédiatrie 8(4): 248-254.

Bjedov I, Tenaillon O, Gerard B, Souza V, Denamur E, et al. **(2003)** Stress-induced mutagenesis in bacteria. Science 300(5624): 1404-1409.

Bjorkman J, Andersson DI **(2000)** The cost of antibiotic resistance from a bacterial perspective. Drug Resist Updat 3(4): 237-245.

Blower SMaD, H. **(1994)** Sensitivity and Uncertainty Analysis of Complex Models of Disease Transmission : an HIV Model, as an Example. International Statistical Review 62(2): 229-243.

Bogaert D, De Groot R, Hermans PW **(2004)** Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis 4(3): 144-154.

Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin BR **(1997)** Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. Proc Natl Acad Sci U S A 94(22): 12106-12111.

Boni MF, Smith DL, Laxminarayan R **(2008)** Benefits of using multiple first-line therapies against malaria. Proc Natl Acad Sci U S A 105(37): 14216-14221.

Bourguet D, Delmotte F, Franck P, Guillemaud T, Reboud X, et al. **(2007)** Structure of the scientific community modelling the evolution of resistance. PLoS ONE 2(12): e1275.

Brueggemann AB, Doern GV **(2000)** Resistance among Streptococcus pneumoniae: patterns, mechanisms, interpreting the breakpoints. Am J Manag Care 6(23 Suppl): S1189-1196.

Brundage JF **(2006)** Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. Lancet Infect Dis 6(5): 303-312.

Brundage JF, Shanks GD **(2008)** Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. Emerg Infect Dis 14(8): 1193-1199.

Caisses d'Assurance Maladie (CNAM-TS et RSI). French Surveillance of Antimicrobial Consumption Program. Available at: http://www.ameli.fr/.

Campion JJ, Chung P, McNamara PJ, Titlow WB, Evans ME **(2005)** Pharmacodynamic modeling of the evolution of levofloxacin resistance in Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother 49(6): 2189-2199.

Campos J, Ferech M, Lazaro E, de Abajo F, Oteo J, et al. **(2007)** Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. J Antimicrob Chemother 60(3): 698-701.

Cars O, Molstad S, Melander A **(2001)** Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet 357(9271): 1851-1853.

Castanheira M, Gales AC, Mendes RE, Jones RN, Sader HS **(2004)** Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae in Latin America: results from five years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Clin Microbiol Infect 10(7): 645-651.

Cauchemez S, Temime L, Valleron AJ, Varon E, Thomas G, et al. **(2006)** S. pneumoniae transmission according to inclusion in conjugate vaccines: Bayesian analysis of a longitudinal follow-up in schools. BMC Infect Dis 6): 14.

Chelius S, Fraboulet A, Fleury E (**2007**) Worldsens : Development and Prototyping Tools for Application Specific Wireless Sensors Networks. In: IPSN 2007. Cambridge (MIT Campus), Massachusetts, USA. ACM.

Clark CL, Kosowska-Shick K, Ednie LM, Appelbaum PC **(2007)** Capability of 11 antipneumococcal antibiotics to select for resistance by multistep and single-step methodologies. Antimicrob Agents Chemother 51(11): 4196-4201.

CLSI. Clinical and Laboratory Standards Institute (**2006**). Performance standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests: approved standards - 9th edition. Available at: www.clsi.org/source/orders/free/m2-a9F.pdf.

Cogan NG, Cortez R, Fauci L **(2005)** Modeling physiological resistance in bacterial biofilms. Bull Math Biol 67(4): 831-853.

Cohen T, Murray M **(2004)** Modeling epidemics of multidrug-resistant M. tuberculosis of heterogeneous fitness. Nat Med 10(10): 1117-1121.

Cooper B, Lipsitch M **(2004)** The analysis of hospital infection data using hidden Markov models. Biostatistics 5(2): 223-237.

Cooper BS, Medley GF, Bradley SJ, Scott GM **(2008)** An augmented data method for the analysis of nosocomial infection data. Am J Epidemiol 168(5): 548-557.

D'Agata EM, Dupont-Rouzeyrol M, Magal P, Olivier D, Ruan S **(2008)** The impact of different antibiotic regimens on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria. PLoS ONE 3(12): e4036.

D'Agata EM, Magal P, Olivier D, Ruan S, Webb GF **(2007)** Modeling antibiotic resistance in hospitals: the impact of minimizing treatment duration. J Theor Biol 249(3): 487-499.

D'Agata EM, Webb G, Horn M **(2005)** A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. J Infect Dis 192(11): 2004-2011.

Dagan R, Barkai G, Givon-Lavi N, Sharf AZ, Vardy D, et al. **(2008)** Seasonality of antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae that causes acute otitis media: a clue for an antibiotic-restriction policy? J Infect Dis 197(8): 1094-1102.

Dagan R, Klugman KP **(2008)** Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 8(12): 785-795.

De Gelder L, Ponciano JM, Abdo Z, Joyce P, Forney LJ, et al. **(2004)** Combining mathematical models and statistical methods to understand and predict the dynamics of antibiotic-sensitive mutants in a population of resistant bacteria during experimental evolution. Genetics 168(3): 1131-1144.

Diekmann O, Heersterbeek JAP **(2000)** Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases. Model Building, Analysis and Interpretation: John Wiley & Son, LTD.

Dodds MG, Grobe KJ, Stewart PS **(2000)** Modeling biofilm antimicrobial resistance. Biotechnol Bioeng 68(4): 456-465.

Dombrowski JC, Winston LG **(2008)** Clinical failures of appropriately-treated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. J Infect 57(2): 110-115.

Dowell SF **(2001)** Low attack rate of summertime influenza: could it be the host? Clin Infect Dis 33(11): 1951-1952.

Dowell SF **(2001)** Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. Emerg Infect Dis 7(3): 369-374.

Dowell SF, Whitney CG, Wright C, Rose CE, Jr., Schuchat A **(2003)** Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. Emerg Infect Dis 9(5): 573-579.

Drusano GL **(2004)** Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. Nat Rev Microbiol 2(4): 289-300.

EARSS **(2008)** European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual Report 2007.

Edmunds WJ, Kafatos G, Wallinga J, Mossong JR **(2006)** Mixing patterns and the spread of close-contact infectious diseases. Emerg Themes Epidemiol 3): 10.

EISS **(2008)** The European Influenza Surveillance Scheme. Historic graphs, France - 2001/2002; 2002/2003; 2003/2004; 2004/2005 seasons.
Available at: http://www.eiss.org/html/hist_graphs.html. Accessed 11/2008.

Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, Melander E, Molstad S, et al. **(1997)** Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. Clin Infect Dis 25(5): 1113-1117.

Farrell DJ, Couturier C, Hryniewicz W **(2008)** Distribution and antibacterial susceptibility of macrolide resistance genotypes in Streptococcus pneumoniae: PROTEKT Year 5 (2003-2004). Int J Antimicrob Agents 31(3): 245-249.

Farrington PC, Whitaker HJ **(2004)** Contact surface models for infectious diseases: estimation from serological survey data. JASA).

Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, et al. **(2006)** European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother 58(2): 401-407.

Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, Fraser C, Riley S, et al. **(2005)** Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. Nature 437(7056): 209-214.

Flahault A, Blanchon T, Dorleans Y, Toubiana L, Vibert JF, et al. **(2006)** Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. Stat Methods Med Res 15(5): 413-421.

Forrester ML, Pettitt AN, Gibson GJ **(2007)** Bayesian inference of hospital-acquired infectious diseases and control measures given imperfect surveillance data. Biostatistics 8(2): 383-401.

Foster KR, Grundmann H **(2006)** Do we need to put society first? The potential for tragedy in antimicrobial resistance. PLoS Med 3(2): e29.

Fouillet A, Rey G, Jougla E, Frayssinet P, Bessemoulin P, et al. **(2007)** A predictive model relating daily fluctuations in summer temperatures and mortality rates. BMC Public Health 7(147): 114.

Fox-Keller E **(2003)** Making Sense of Life - Explaining Biological development with Models, Metaphors, and Machines. Chapter 3 : Untimely Births of a "Mathematical Biology". Harvard University Press. pp. 79-112.

Fox-Keller E **(2003)** Making Sense of Life - Explaining Biological development with Models, Metaphors, and Machines. Chapter 8 : New roles for Mathematical and Computational Modeling. Harvard University Press. pp. 234-264.

Garcia-Rey C, Aguilar L, Baquero F, Casal J, Dal-Re R **(2002)** Importance of local variations in antibiotic consumption and geographical differences of erythromycin and penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae. J Clin Microbiol 40(1): 159-164.

Geli P, Rolfhamre P, Almeida J, Ekdahl K **(2006)** Modeling pneumococcal resistance to penicillin in southern Sweden using artificial neural networks. Microb Drug Resist 12(3): 149-157.

Gerrish PJ, Garcia-Lerma JG **(2003)** Mutation rate and the efficacy of antimicrobial drug treatment. Lancet Infect Dis 3(1): 28-32.

Geslin P, Fremaux A, Sissia G, Spicq C, Aberrane S. **(1997)** Centre National de Référence des Pneumocoques, Rapports d'activité de 1992 à 1997.

Goldblatt D, Hussain M, Andrews N, Ashton L, Virta C, et al. **(2005)** Antibody responses to nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in adults: a longitudinal household study. J Infect Dis 192(3): 387-393.

Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M **(2005)** Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 365(9459): 579-587.

Gould IM **(2008)** Antibiotic policies to control hospital-acquired infection. J Antimicrob Chemother 61(4): 763-765.

Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG **(2008)** Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. Lancet).

Grassly NC, Fraser C **(2008)** Mathematical models of infectious disease transmission. Nat Rev Microbiol 6(6): 477-487.

Grundmann H, Hellriegel B **(2006)** Mathematical modelling: a tool for hospital infection control. Lancet Infect Dis 6(1): 39-45.

Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoeur H, et al. **(1998)** Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae. Jama 279(5): 365-370.

Guillemot D, Carbon C, Vauzelle-Kervroedan F, Balkau B, Maison P, et al. **(1998)** Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians. J Clin Epidemiol 51(1): 61-68.

Guillemot D, Varon E, Bernede C, Weber P, Henriet L, et al. **(2005)** Reduction of antibiotic use in the community reduces the rate of colonization with penicillin G-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 41(7): 930-938.

Haber M, Barskey A, Baughman W, Barker L, Whitney CG, et al. **(2007)** Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: a quantitative model. Vaccine 25(29): 5390-5398.

Hakenbeck R **(2000)** Transformation in Streptococcus pneumoniae: mosaic genes and the regulation of competence. Res Microbiol 151(6): 453-456.

Hakenbeck R, Grebe T, Zahner D, Stock JB **(1999)** beta-lactam resistance in Streptococcus pneumoniae: penicillin-binding proteins and non-penicillin-binding proteins. Mol Microbiol 33(4): 673-678.

Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C **(2002)** Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. Emerg Infect Dis 8(12): 1460-1467.

Harbarth S, Nobre V, Pittet D **(2007)** Does antibiotic selection impact patient outcome? Clin Infect Dis 44(1): 87-93.

Hendley JO, Sande MA, Stewart PM, Gwaltney JM, Jr. **(1975)** Spread of Streptococcus pneumoniae in families. I. Carriage rates and distribution of types. J Infect Dis 132(1): 55-61.

Hotchkiss JR, Strike DG, Simonson DA, Broccard AF, Crooke PS **(2005)** An agent-based and spatially explicit model of pathogen dissemination in the intensive care unit. Crit Care Med 33(1): 168-176; discussion 253-164.

Huang SS, Finkelstein JA, Lipsitch M **(2005)** Modeling community- and individual-level effects of child-care center attendance on pneumococcal carriage. Clin Infect Dis 40(9): 1215-1222.

Hubert B, Watier L, Garnerin P, Richardson S **(1992)** Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. J Infect Dis 166(3): 542-545.

Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, et al. **(1996)** Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. Eur Respir J 9(8): 1590-1595.

INSEE. Institut National de de la Statistique et des Etudes Economiques (**2001**). Indices et series statistiques. Demographie. Available at: http://www.insee.fr/fr/home/home_page.asp. Accessed January 2005.

INVS **(2006)** Institut de veille sanitaire (InVS). Calendrier vaccinal 2006. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 29-30): 212.

Iwasa Y, Michor F, Nowak MA **(2004)** Evolutionary dynamics of invasion and escape. J Theor Biol 226(2): 205-214.

Jumbe N, Louie A, Leary R, Liu W, Deziel MR, et al. **(2003)** Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. J Clin Invest 112(2): 275-285.

Karlsson D, Jansson A, Normark BH, Nilsson P **(2008)** An individual-based network model to evaluate interventions for controlling pneumococcal transmission. BMC Infect Dis 8): 83.

Kaye KS, Anderson DJ, Choi Y, Link K, Thacker P, et al. **(2008)** The deadly toll of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection in community hospitals. Clin Infect Dis 46(10): 1568-1577.

Kelley L, Scott M **(2008)** The evolution of biology. A shift towards the engineering of prediction-generating tools and away from traditional research practice. EMBO Rep 9(12): 1163-1167.

Kennedy AD, Otto M, Braughton KR, Whitney AR, Chen L, et al. **(2008)** Epidemic community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: recent clonal expansion and diversification. Proc Natl Acad Sci U S A 105(4): 1327-1332.

Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, et al. **(2006)** Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med 354(14): 1455-1463.

Lancelot R, Lesnoff M. (**2005**). Sélection de modèles avec l'AIC et critères d'information dérivés. Available at: ftp://ftp.cirad.fr/pub/group-r/groupe-r/Fiches/AIC_v3.pdf. Accessed 10/2008.

Leclercq R, Courvalin P **(2002)** Resistance to macrolides and related antibiotics in Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother 46(9): 2727-2734.

Lenski RE **(1991)** Quantifying fitness and gene stability in microorganisms. Biotechnology 15): 173-192.

Leroy A **(2005)** Un exemple de modélisation. Bulletin de l'APMEP 459): 469-476.

Levin BR **(2004)** Microbiology. Noninherited resistance to antibiotics. Science 305(5690): 1578-1579.

Levin BR **(2001)** Minimizing potential resistance: a population dynamics view. Clin Infect Dis 33 (Suppl 3): S161-169.

Levin BR, Bonten MJ **(2004)** Cycling antibiotics may not be good for your health. Proc Natl Acad Sci U S A 101(36): 13101-13102.

Levin BR, Perrot V, Walker N **(2000)** Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria. Genetics 154(3): 985-997.

Levin BR, Rozen DE **(2006)** Non-inherited antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol 4(7): 556-562.

Levy SB **(1992)** The antibiotic paradox : how miracle drugs are destroying the miracle. New York: Plenum Press).

Levy SB, Marshall B **(2004)** Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. Nat Med 10(12 Suppl): S122-129.

Lim TP, Ledesma KR, Chang KT, Hou JG, Kwa AL, et al. **(2008)** Quantitative assessment of combination antimicrobial therapy against multidrug-resistant Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 52(8): 2898-2904.

Lipsitch M **(1999)** Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from Haemophilus influenzae and prospects for Streptococcus pneumoniae. Emerg Infect Dis 5(3): 336-345.

Lipsitch M **(2001)** Measuring and interpreting associations between antibiotic use and penicillin resistance in Streptococcus pneumoniae. Clin Infect Dis 32(7): 1044-1054.

Lipsitch M **(2001)** The rise and fall of antimicrobial resistance. Trends Microbiol 9(9): 438-444.

Lipsitch M **(1997)** Vaccination against colonizing bacteria with multiple serotypes. Proc Natl Acad Sci U S A 94(12): 6571-6576.

Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR **(2000)** The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: paradoxes and prescriptions. Proc Natl Acad Sci U S A 97(4): 1938-1943.

Lipsitch M, Moxon ER **(1997)** Virulence and transmissibility of pathogens: what is the relationship? Trends Microbiol 5(1): 31-37.

Lipsitch M, O'Hagan JJ **(2007)** Patterns of antigenic diversity and the mechanisms that maintain them. J R Soc Interface 4(16): 787-802.

Lipsitch M, Whitney CG, Zell E, Kaijalainen T, Dagan R, et al. **(2005)** Are anticapsular antibodies the primary mechanism of protection against invasive pneumococcal disease? PLoS Med 2(1): e15.

Long SS **(2005)** Capsules, clones, and curious events: pneumococcus under fire from polysaccharide conjugate vaccine. Clin Infect Dis 41(1): 30-34.

McBryde ES, Pettitt AN, Cooper BS, McElwain DL **(2007)** Characterizing an outbreak of vancomycin-resistant enterococci using hidden Markov models. J R Soc Interface 4(15): 745-754.

McCullers JA **(2006)** Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. Clin Microbiol Rev 19(3): 571-582.

Melegaro A, Choi Y, Pebody R, Gay N **(2007)** Pneumococcal carriage in United Kingdom families: estimating serotype-specific transmission parameters from longitudinal data. Am J Epidemiol 166(2): 228-235.

Melegaro A, Edmunds WJ, Pebody R, Miller E, George R **(2006)** The current burden of pneumococcal disease in England and Wales. J Infect 52(1): 37-48.

Melegaro A, Gay NJ, Medley GF **(2004)** Estimating the transmission parameters of pneumococcal carriage in households. Epidemiol Infect 132(3): 433-441.

Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, et al. **(2008)** Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. PLoS Med 5(3): e74.

Muller A, Coenen S, DL M, Goossens H (**2007**) European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe, 1998-2005. Euro Surveill; 12(41): pii=3284. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=3284

Munoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, et al. **(2008)** Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. Clin Infect Dis 46(2): 174-182.

Murphy JT, Walshe R, Devocelle M **(2008)** A computational model of antibiotic-resistance mechanisms in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). J Theor Biol 254(2): 284-293.

Negri MC, Morosini MI, Loza E, Baquero F **(1994)** In vitro selective antibiotic concentrations of beta-lactams for penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae populations. Antimicrob Agents Chemother 38(1): 122-125.

Nikolaou M, Schilling AN, Vo G, Chang KT, Tam VH **(2007)** Modeling of microbial population responses to time-periodic concentrations of antimicrobial agents. Ann Biomed Eng 35(8): 1458-1470.

Nikolaou M, Tam VH **(2006)** A new modeling approach to the effect of antimicrobial agents on heterogeneous microbial populations. J Math Biol 52(2): 154-182.

O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, Quinlisk P, Regnery H, et al. **(2000)** Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. Clin Infect Dis 30(5): 784-789.

Obaro SK, Monteil MA, Henderson DC **(1996)** The pneumococcal problem. BMJ 312(7045): 1521-1525.

Orihuela CJ, Tuomanen EI **(2006)** Models of pneumococcal disease. Drug Discovery Today: Disease Models 3(1): 69-75.

PCV **(2002)** Advice of the French Superior Council on Public Health (section on transmissible diseases) relative to vaccination by heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar). Meeting of March 8, 2002. Arch Pediatr 9(8): 862-864.

Pelupessy I, Bonten MJ, Diekmann O **(2002)** How to assess the relative importance of different colonization routes of pathogens within hospital settings. Proc Natl Acad Sci U S A 99(8): 5601-5605.

Perrocheau A, Scarlett G, Laurent E **(2004)** Épidémiologie des méningites bactériennes en France en 2002 : Méningites bactériennes communautaires = Epidemiology of bacterial meningitis in France in 2002 : Bacterial meningitis. La Revue du praticien).

Pichichero ME, Casey JR **(2007)** Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. JAMA 298(15): 1772-1778.

Pneumo23. **(2002)** MMWR 51 - Commission de transparence 20/02/02.

Polozov IV, Bezrukov L, Gawrisch K, Zimmerberg J **(2008)** Progressive ordering with decreasing temperature of the phospholipids of influenza virus. Nat Chem Biol 4(4): 248-255.

Powers JH **(2007)** Increasing the efficiency of clinical trials of antimicrobials: the scientific basis of substantial evidence of effectiveness of drugs. Clin Infect Dis 45(Suppl 2): S153-162.

Press WH **(1992)** Numerical recipes in C : the art of scientific computing. Cambridge; New York: Cambridge University Press.

Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, et al. **(2004)** Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae by adults and children in community and family settings. Clin Infect Dis 38(5): 632-639.

Regoes RR, Wiuff C, Zappala RM, Garner KN, Baquero F, et al. **(2004)** Pharmacodynamic functions: a multiparameter approach to the design of antibiotic treatment regimens. Antimicrob Agents Chemother 48(10): 3670-3676.

Rieux V, Carbon C, Azoulay-Dupuis E **(2001)** Complex relationship between acquisition of beta-lactam resistance and loss of virulence in Streptococcus pneumoniae. J Infect Dis 184(1): 66-72.

Roberts ME, Stewart PS **(2005)** Modelling protection from antimicrobial agents in biofilms through the formation of persister cells. Microbiology 151(Pt 1): 75-80.

Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, et al. **(2008)** Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2000-2007 (in review).

Sahm DF, Brown NP, Draghi DC, Evangelista AT, Yee YC, et al. **(2008)** Tracking resistance among bacterial respiratory tract pathogens: summary of findings of the TRUST Surveillance Initiative, 2001-2005. Postgrad Med 120(3 Suppl 1): 8-15.

Salomon J, Denys P, Merle C, Chartier-Kastler E, Perronne C, et al. **(2006)** Prevention of urinary tract infection in spinal cord-injured patients: safety and efficacy of a weekly oral cyclic antibiotic (WOCA) programme with a 2 year follow-up--an observational prospective study. J Antimicrob Chemother 57(4): 784-788.

Salomon J, Sommet A, Bernede C, Toneatti C, Carbon C, et al. **(2008)** Antibiotics for nasopharyngitis are associated with a lower risk of office-based physician visit for acute otitis media within 14 days for 3- to 6-year-old children. J Eval Clin Pract 14(4): 595-599.

Samore MH, Lipsitch M, Alder SC, Haddadin B, Stoddard G, et al. **(2006)** Mechanisms by which antibiotics promote dissemination of resistant pneumococci in human populations. Am J Epidemiol 163(2): 160-170.

Sandgren A, Sjostrom K, Olsson-Liljequist B, Christensson B, Samuelsson A, et al. **(2004)** Effect of clonal and serotype-specific properties on the invasive capacity of Streptococcus pneumoniae. J Infect Dis 189(5): 785-796.

Sentinelles. INSERM, UPMC, InVS. Tableau de données de l'incidence de la grippe clinique entre 2001 et 2004. Available at: http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?rub=33. Accessed 06/2008.

Shackelford PG, Feigin RD **(1973)** Periodicity of susceptibility to pneumococcal infection: influence of light and adrenocortical secretions. Science 182(109): 285-287.

Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, et al. **(2007)** Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. Jama 297(16): 1784-1792.

Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, Diggle L, Gupta S, et al. **(2006)** Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of Streptococcus pneumoniae in a population of children. J Infect Dis 194(5): 682-688.

Sommet A, Sermet C, Boelle PY, Tafflet M, Bernede C, et al. **(2004)** No significant decrease in antibiotic use from 1992 to 2000, in the French community. J Antimicrob Chemother 54(2): 524-528.

Soussy CJ. Société Française de Microbiologie **(2008)** COMITE DE L'ANTIBIOGRAMME DE LA SOCIETE FRANCAISE DE MICROBIOLOGIE, Recommandations 2008.

Stewart FM, Antia R, Levin BR, Lipsitch M, Mittler JE **(1998)** The population genetics of antibiotic resistance. II: Analytic theory for sustained populations of bacteria in a community of hosts. Theor Popul Biol 53(2): 152-165.

Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR **(2004)** Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). Int J Antimicrob Agents 24(2): 111-118.

Sun K, Metzger DW **(2008)** Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection. Nat Med 14(5): 558-564.

Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, et al. **(2005)** Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. Am J Med 118(3): 285-291.

Tam VH, Ledesma KR, Vo G, Kabbara S, Lim TP, et al. **(2008)** Pharmacodynamic modeling of aminoglycosides against Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii: identifying dosing regimens to suppress resistance development. Antimicrob Agents Chemother).

Tam VH, Schilling AN, Poole K, Nikolaou M **(2007)** Mathematical modelling response of Pseudomonas aeruginosa to meropenem. J Antimicrob Chemother 60(6): 1302-1309.

Tanaka MM, Bergstrom CT, Levin BR **(2003)** The evolution of mutator genes in bacterial populations: the roles of environmental change and timing. Genetics 164(3): 843-854.

Temime L, Boelle PY, Courvalin P, Guillemot D **(2003)** Bacterial resistance to penicillin G by decreased affinity of penicillin-binding proteins: a mathematical model. Emerg Infect Dis 9(4): 411-417.

Temime L, Boelle PY, Valleron AJ, Guillemot D **(2005)** Penicillin-resistant pneumococcal meningitis: high antibiotic exposure impedes new vaccine protection. Epidemiol Infect 133(3): 493-501.

Temime L, Guillemot D, Boelle PY **(2004)** Short- and long-term effects of pneumococcal conjugate vaccination of children on penicillin resistance. Antimicrob Agents Chemother 48(6): 2206-2213.

Temime L, Hejblum G, Setbon M, Valleron AJ **(2008)** The rising impact of mathematical modelling in epidemiology: antibiotic resistance research as a case study. Epidemiol Infect 136(3): 289-298.

Tomasz A **(2000)** Streptococcus pneumoniae : modecular biology & mechanisms of disease: Larchmont, NY: Mary Ann Liebert, Inc., 2000.

Trzcinski K, Thompson CM, Gilbey AM, Dowson CG, Lipsitch M **(2006)** Incremental increase in fitness cost with increased beta -lactam resistance in pneumococci evaluated by competition in an infant rat nasal colonization model. J Infect Dis 193(9): 1296-1303.

Tu D, Blaha G, Moore PB, Steitz TA **(2005)** Structures of MLSBK antibiotics bound to mutated large ribosomal subunits provide a structural explanation for resistance. Cell 121(2): 257-270.

Valleron AJ **(2000)** [The roles for modeling in epidemiology]. C R Acad Sci III 323(5): 429-433.

Valleron AJ, Bouvet E, Garnerin P, Menares J, Heard I, et al. **(1986)** A computer network for the surveillance of communicable diseases: the French experiment. Am J Public Health 76(11): 1289-1292.

van der Sluijs KF, Nijhuis M, Levels JH, Florquin S, Mellor AL, et al. **(2006)** Influenza-induced expression of indoleamine 2,3-dioxygenase enhances interleukin-10 production and bacterial outgrowth during secondary pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 193(2): 214-222.

Varon E, Gutmann L. **(2001)** Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2001.

Varon E, Gutmann L. **(2007)** Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2007, Epidémiologie 2006.

Varon E, Levy C, De La Rocque F, Boucherat M, Deforche D, et al. **(2000)** Impact of antimicrobial therapy on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Branhamella catarrhalis in children with respiratory tract infections. Clin Infect Dis 31(2): 477-481.

von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, Reinert RR **(2000)** Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. Clin Infect Dis 31(2): 482-487.

Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M **(2006)** Using data on social contacts to estimate age-specific transmission parameters for respiratory-spread infectious agents. Am J Epidemiol 164(10): 936-944.

Walsh C **(2003)** Where will new antibiotics come from? Nat Rev Microbiol 1(1): 65-70.

Wang YC, Lipsitch M **(2006)** Upgrading antibiotic use within a class: Tradeoff between resistance and treatment success. Proc Natl Acad Sci U S A 103(25): 9655-9660.

Weinberger DM, Dagan R, Givon-Lavi N, Regev-Yochay G, Malley R, et al. **(2008)** Epidemiologic evidence for serotype-specific acquired immunity to pneumococcal carriage. J Infect Dis 197(11): 1511-1518.

Whitaker HJ, Farrington CP **(2004)** Estimation of infectious disease parameters from serological survey data: the impact of regular epidemics. Stat Med 23(15): 2429-2443.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. **(2003)** Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 348(18): 1737-1746.

WHO. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. (**2008**). About the ATC/DDD system. Available at: http://www.whocc.no/atcddd/. Accessed 2008-08-14.

WHO. Organisation mondiale de la Santé - World Health Organization **(2003)** Pneumococcal vaccines. Wkly Epidemiol Record. 14:110-119.

Wiuff C, Zappala RM, Regoes RR, Garner KN, Baquero F, et al. **(2005)** Phenotypic tolerance: antibiotic enrichment of noninherited resistance in bacterial populations. Antimicrob Agents Chemother 49(4): 1483-1494.

Wolkewitz M, Dettenkofer M, Bertz H, Schumacher M, Huebner J **(2008)** Statistical epidemic modeling with hospital outbreak data. Stat Med).

Zagheni E, Billari FC, Manfredi P, Melegaro A, Mossong J, et al. **(2008)** Using time-use data to parameterize models for the spread of close-contact infectious diseases. Am J Epidemiol 168(9): 1082-1090.

Glossaire

Définitions issues de la microbiologie (* indique que la définition est issue de wikipedia) **:**

Bactéricide : ayant la capacité de tuer des bactéries*.

Bactériostatique : ayant la capacité de modérer la croissance des bactéries*.

Bactérie commensales : bactérie appartenant à la flore commensale (ensemble complexe de bactéries et protozoaires, se situant sur la peau et sur une grande partie des muqueuses. Elle est présente dès la naissance)*.

Concentration minimale inhibitrice (pour un antibiotique et une souche bactérienne) : La concentration minimale inhibitrice est la concentration d'antibiotique la plus faible inhibant toute culture visible après 18 heures de culture à 37°C.

Fitness : Le fitness, ou valeur sélective, est un concept qui provient de la théorie de l'évolution. Il décrit la capacité d'un individu d'un certain génotype à se reproduire. C'est une mesure de la sélection naturelle*. Au niveau microbiologique il est mesuré par la vitesse de croissance d'une colonie ; au niveau épidémiologique, par la transmissibilité du pathogènes.

Gram positif ou négatif : Les bactéries se distinguent selon la structure de leur paroi externe. Les bactéries à gram + possèdent une couche épaisse de peptidoglycane et ne possèdent pas de membrane externe, tandis que les bactéries gram - possèdent une fine couche de peptidoglycane et une membrane externe.

Niche écologique : La niche écologique est un concept théorique de l'écologie. Dans ce travail, il traduit la « zone » occupée par un organisme ou une espèce dans un écosystème, dont les ressources sont limitées* et pour la colonisation de laquelle les souches peuvent entrer en compétition.

Virulence : La virulence désigne le caractère pathogène, nocif et violent d'un micro-organisme*.

Virus à ARN : Un virus à ARN est un virus qui, soit utilise l'ARN comme matériel génétique, soit chez qui le matériel génétique passe par un ARN intermédiaire au cours de la réplication*.

Définitions issues de l'épidémiologie :

Incidence : L'incidence (ou le taux d'incidence) est le nombre de nouveaux cas observés d'une pathologie pendant une période et pour une population déterminée*.

Prévalence : La prévalence est le nombre de cas observés d'une pathologie à un instant donné dans une population déterminée (elle est souvent exprimée en pourcentages)*.

Nombre de reproduction basique R_0 : R_0 représente le nombre d'individus secondaires générés par un premier individu infecté dans une population totalement susceptible.
Nombre de reproduction R : R est le nombre de cas secondaires générés par un individu infecté dans une population à un instant donné (R dépend du temps).

Définitions issues de la modélisation :

Équilibre d'un système trivial, endémique : Un système est à l'équilibre quand les états du système ne varient pas avec le temps. Pour un système décrivant l'état infectieux dans une population, dans l'état d'équilibre trivial l'infection est éliminée et l'ensemble de la population est susceptible alors que dans l'état d'équilibre endémique, une proportion constante de la population est infectée par le pathogène à chaque instant.
Modèle déterministe : Dans un modèle déterministe une valeur précise est associée aux variables et aux paramètres. Les passages d'un état à un autre se font par un taux de transition fixe. Ainsi, pour une même initialisation du modèle et un même jeu de paramètres, les résultats calculés en sortie du modèle sont toujours les mêmes.
Modèle stochastique : Dans un modèle stochastique, les aspects aléatoire sont pris en compte. Les variables et les paramètres d'entrée sont caractérisés par des distributions de probabilité. Dans un tel modèle, des simulations successives produiront des résultats distincts.
Modèle compartimental : Les modèles compartimentaux sont des modèles markoviens dont la dynamique des compartiments est décrite par un système d'équations différentielles. Dans ces modèles, la population est répartie en sous-groupes et des variables (taux) caractérisent les transitions (ou changements d'états) entre les compartiments.
Modèle multi-agents ou individu-centré : Les résultats des simulations multi-agents décrivent les conséquences globales d'interactions locales entre les membres d'une population. Les modèles multi-agents sont des modèles stochastiques dans lesquels chaque individu est modélisé et simulé spécifiquement, le niveau de description dépendant de l'objectif visé. Ils peuvent, par exemple, être spatialement explicites. Dans ces modèles, par opposition aux modèles compartimentaux, les caractéristiques de chaque individu peuvent être suivies dans le temps.

Annexe

Modèle simple de la relation entre la vaccination par le PCV et la sélection des souches de pneumocoque

Dans cette partie, nous tentons d'analyser l'avantage ou le désavantage conféré aux souches de pneumocoque par le vaccin à partir d'un modèle mathématique simple.

Modèle

Le modèle décrit la dynamique de colonisation des membres d'une population par deux souches différentes : une souche incluse dans le vaccin ou vaccinale (V) et une souche non-incluse ou non vaccinale (NV). Les individus peuvent être colonisés par une de ces souches (compartiments Y_V et Y_{NV}) ou bien non-colonisés (compartiment X). Une proportion de la population est vaccinée, la vaccination étant répartie de façon homogène au sein de la population.

Le schéma du modèle est présenté figure 23.

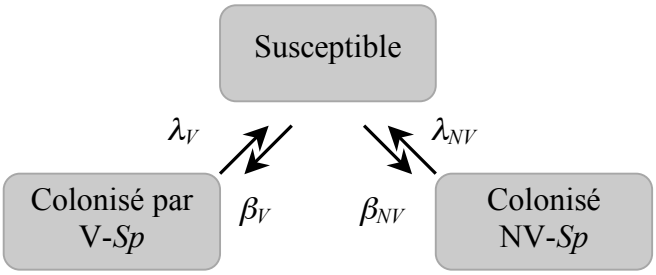


Figure 23. Modèle simple pour l'étude de l'impact du vaccin PCV

Variables du modèle : on note β_V et β_{NV} les taux de transmission efficace des souches vaccinales et non-vaccinales; $1/\lambda_V$ et $1/\lambda_{NV}$ les durées de colonisation des souches V et NV; et v la proportion d'individus vaccinés dans cette population (non représentés sur le schéma).

Équations

Le système est supposé fermé. On a : $X + Y_V + Y_{NV} = 1$.

On note x et y_v *et* y_{nv} les proportions $x = \dfrac{X}{X + Y_V + Y_{NV}}$, $y_V = \dfrac{Y_V}{X + Y_V + Y_{NV}}$ et $y_{NV} = \dfrac{Y_{NV}}{X + Y_V + Y_{NV}}$.

La dynamique du modèle est décrite par le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} \dfrac{dx}{dt} = -\beta_{NV} x y_{NV} - \beta_V x(1-v) y_V + (\lambda_V y_V + \lambda_{NV} y_{NV}) & (1) \\ \dfrac{dy_{NV}}{dt} = \beta_{NV} x y_{NV} - \lambda_{NV} y_{NV} & (2) \\ \dfrac{dy_V}{dt} = \beta_V x(1-v) y_V - \lambda_V y_V & (3) \end{cases}$$

Soit $p(t)$ la proportion de souches vaccinales à un instant t, elle est définie par :

$$p(t) = \frac{y_V(t)}{y_V(t) + y_{NV}(t)} \qquad (4)$$

Soit L telle que :

$$L = \text{logit}(p) = Ln(\frac{p}{1-p}) = Ln(\frac{y_V}{y_{NV}})$$

Les variations de la variable L s'expriment par :

$$\frac{dL}{dt} = \frac{d}{dt}(Ln(\frac{p}{1-p})) = \frac{1}{y_V}\frac{dy_V}{dt} - \frac{1}{y_{NV}}\frac{dy_{NV}}{dt}$$

d'où :

$$\frac{dL}{dt} = (\beta_V(1-v) - \beta_{NV})x - (\lambda_V - \lambda_{NV}) \qquad (5)$$

En supposant que x est approximativement constante au cours du temps :

$$L(t) = \text{logit}(p(0)) + [(\beta_v(1-v) - \beta_{nv})x - (\lambda_v - \lambda_{nv})]t$$

D'après (4), on a :

$$\frac{y_V(t)}{y_{NV}(t)} = \frac{y_V(0)}{y_{NV}(0)}\exp([(\beta_V(1-v) - \beta_{NV})x - (\lambda_V - \lambda_{NV})]t)$$

<u>Sous l'hypothèse qu'il n'existe pas de différence de « fitness »</u> entre les souches V et NV, c'est-à-dire $\beta_V = \beta_{NV}$ et $\lambda_V = \lambda_{NV}$, alors une vaccination non nulle implique une disparition des souches V.

$$v \neq 0 \Rightarrow -v\beta_V x < 0 \Rightarrow \lim \frac{y_V(t)}{y_{NV}(t)} = 0$$

<u>Dans le cas contraire, si $\beta_V \neq \beta_{NV}$ et/ou $\lambda_V \neq \lambda_{NV}$</u>, alors la vitesse de disparition des souches vaccinales dépend de la différence de « fitness » existant entre les souches V et NV et du taux de vaccination v dans la population.

Remplacement des souches vaccinales par les souches non-vaccinales

À l'équilibre, nous avons :

$$(1) \Rightarrow 0 = -\beta_{NV} x y_{NV} - \beta_V x(1-v) y_V + (\lambda_V y_V + \lambda_{NV} y_{NV})$$
$$(2) \Rightarrow 0 = \beta_{NV} x y_{NV} - \lambda_{NV} y_{NV}$$
$$(3) \Rightarrow 0 = \beta_V x(1-v) y_V - \lambda_V y_V$$

Notons R_V et R_V les nombres de reproduction respectifs des souches V et NV. Les différents points d'équilibre du système sont les suivants :

$$Eq.1 : (x = 1, y_V = 0, y_{NV} = 0)$$
$$Eq.2 : (x = \frac{\lambda_V}{\beta_V} = \frac{1}{R_0^V}, y_V = 1 - x, y_{nv} = 0)$$
$$Eq.3 : (x = \frac{\lambda_V}{\beta_V} = \frac{\lambda_{NV}}{\beta_{NV}}, y_V = \frac{y_V(0)}{y_V(0) + y_{NV}(0)}(1-x), y_{nv} = \frac{y_{NV}(0)}{y_V(0) + y_{NV}(0)}(1-x))$$
$$Eq.4 : (x = \frac{\lambda_{NV}}{\beta_{NV}} = \frac{1}{R_0^{NV}}, y_V = 0, y_{NV} = 1 - x)$$

L'équilibre *Eq.*1 correspond à l'équilibre trivial. Cet équilibre est atteint lorsque les nombres de reproduction des souches V et VN sont inférieurs à 1. Dans le cas du pneumocoque, la bactérie étant endémique dans la population, et les souches V et NV préexistent toutes deux au vaccin ($R_0 > 1$), ce cas n'est donc pas réaliste.

L'équilibre *Eq.*2 et l'équilibre *Eq.*3 sont atteints lorsque le vaccin n'est pas utilisé ($v = 0$). Si $R_0^{nv} < R_0^{v}$, le système tend vers l'équilibre *Eq.*2 et si $R_0^{nv} = R_0^{v}$, le système tend vers l'équilibre *Eq.*3.

Enfin, l'équilibre *Eq.*4 est, pour sa part, atteint lorsque $v \neq 0$ et que $R_0^{nv} > 1$, on parle alors de **remplacement vaccinal**.

Compétition et Synergie

Dans le modèle décrit précédemment, l'ampleur du remplacement des souches V par les souches NV dépend uniquement de la capacité épidémique des souches non-vaccinales. Une hypothèse forte de ce modèle concerne la compétition entre les souches chez les individus colonisés. En effet, un individu porteur d'une souche (V ou NV) ne peut acquérir l'autre souche. Or, il est possible que la colonisation par une souche favorise (on parle alors de synergie) ou limite (on parle alors de compétition) le portage de l'autre.

Un autre modèle intégrant la colonisation multiple est décrit Figure 24 (Lipsitch, 1999). Les paramètres décrivant la compétition ou la synergie entre les souches sont appelés c_1 et c_2. De

plus, le taux de contact infectant relatif à la transmission des deux souches simultanément est défini par β_{V+NV} et le taux de décolonisation des individus colonisés par deux souches est appelé λ_{V+NV}.

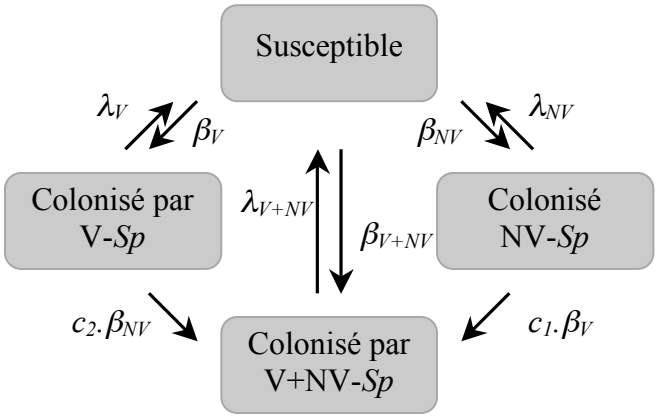


Figure 24. Modèle autorisant la colonisation multiple

Dans le premier modèle, qui fait l'hypothèse d'une compétition totale entre les souches V et NV, le remplacement est maximal : la prévalence du pneumocoque à l'équilibre après vaccination est la même que la prévalence du pneumocoque à l'équilibre avant vaccination. Dans le cas extrême d'une compétition nulle (deuxième modèle), le remplacement n'a pas lieu. Enfin, s'il existe une synergie entre les souches V et NV, c'est-à-dire si la colonisation par les souches V favorise la colonisation par les souches NV, alors le vaccin pourrait d'une part éliminer le portage des souches V, et d'autre part réduire le portage des souches NV de façon indirecte.

Facteurs clés du remplacement vaccinal

À partir de ces modèles simples, deux aspects majeurs du remplacement sont analysés. D'une part **la vitesse de remplacement vaccinal**, les résultats montrent qu'elle dépend fortement du taux de vaccination dans la population. Et d'autre part **l'ampleur du remplacement**, elle dépendrait pour sa part des paramètres de compétition et de synergie existant entre les souches V et NV de pneumocoque. Il faut noter que ces modèles ne formalisent cependant pas un réel phénomène d'échappement du pneumocoque au vaccin des souches qui, par des modifications **génétiques**, pourraient acquérir une **résistance au vaccin**, et être ensuite sélectionnés. Dans ce cadre, le « switch » capsulaire des pneumocoques pathogènes est étudié dans le modèle développé dans chapitre VI.

Notes