



HAL
open science

Modélisation mathématique des interactions entre pathogènes chez l'hôte humain : Application aux virus de la grippe et au pneumocoque

Hélène Arduin

► **To cite this version:**

Hélène Arduin. Modélisation mathématique des interactions entre pathogènes chez l'hôte humain : Application aux virus de la grippe et au pneumocoque. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. ⟨NNT : 2018SACLV010⟩. ⟨tel-01778961⟩

HAL Id: tel-01778961

<https://theses.hal.science/tel-01778961v1>

Submitted on 26 Apr 2018

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.



HAL Authorization

Modélisation mathématique des interactions entre pathogènes chez l'hôte humain Application aux virus de la grippe et au pneumocoque

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale n°570 de Santé Publique
Spécialité de doctorat : Biostatistiques

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 15 mars 2018, par

Hélène Arduin

Composition du Jury :

Fabrice Carrat
PU PH, UPMC
Simon Cauchemez
DR, UPMC
Judith Mueller
PU, EHESP
Véronique Letort
MCU, ECP
Didier Guillemot
PU PH, UVSQ
Lulla Opatowski
MCU, UVSQ

Président

Rapporteur

Rapporteur

Examinatrice

Directeur de thèse

Directrice de thèse

NNT : 2018SACLV010

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay

préparée à
l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale 570 de Santé Publique
Spécialité Biostatistiques

Présentée par

Hélène Arduin

Modélisation mathématique des interactions entre pathogènes chez l'hôte humain Application aux virus de la grippe et au pneumocoque

Thèse dirigée par Didier Guillemot et Lulla Opatowski

préparée au sein de l'unité de Biostatistiques, Biomathématique, Pharmacoépidémiologie
et Maladies Infectieuses

UMR1181 Inserm, UVSQ, Institut Pasteur

Soutenue publiquement à l'Institut Pasteur le 15 mars 2018

devant le jury composé de :

M.	Fabrice Carrat	PU PH	UPMC	Président
M.	Simon Cauchemez	DR	UPMC	Rapporteur
Mme.	Judith Mueller	PU	EHESP	Rapporteur
Mme.	Véronique Letort	MCU	ECP	Examinatrice
M.	Didier Guillemot	PU PH	UVSQ	Directeur de thèse
Mme.	Lulla Opatowski	MCU	UVSQ	Directrice de thèse

Version du 20 avril 2018
Second dépôt de thèse

Remerciements

J'aimerais commencer par remercier les membres de mon jury de soutenance, pour l'intérêt qu'ils portent à mon sujet de thèse et pour avoir accepté d'évaluer mon travail.

Je tiens ensuite à remercier mes directeurs de thèse, Didier Guillemot pour m'avoir accueillie dans son unité et fait confiance pour mener à bien ce travail de thèse, et Lulla Opatowski pour m'avoir encadrée, suivie, supportée tout au long de ces presque quatre années. Je n'aurais pu rêver meilleure directrice de thèse.

Lulla, tu es une personne extraordinaire. Sur le plan professionnel d'une part, par tes capacités à toujours poser de nouvelles questions de recherche, à remettre en cause tes hypothèses en cours de route, à écouter les idées proposées par d'autres et chercher à les intégrer à la vision globale que tu réussis toujours à garder sur les sujets qui t'intéressent. Tu m'as énormément appris, sur mon sujet de thèse évidemment mais aussi sur le monde de la recherche en général, le métier de chercheur et tout ce qui l'accompagne. C'est grâce à toi, à ta manière de travailler, à ton éthique que j'envisage de continuer dans cette voie malgré les fortes réserves que je peux avoir par ailleurs. Tu es également une personne incroyable sur le plan humain, par la faculté que tu as de toujours savoir comment adapter tes réactions, ton attitude, ton discours aux besoins de la personne en face de toi. Je parle de moi bien sûr, mais aussi de toutes les personnes avec lesquelles j'ai pu te voir interagir. Tu as su quand me pousser, m'encourager, me taper sur les doigts, me secouer, me soutenir, me porter même. Je ne serais pas arrivée au bout de cette thèse sans toi, en particulier ces derniers mois. Merci.

Les personnes qui me viennent maintenant à l'esprit sont évidemment tous les membres du PhEMI et/ou B2PHI, actuels ou anciens, que j'ai rencontrés pendant ces quatre ans. Doctorants, stagiaires, post-doc, ingénieurs, chercheurs, chacun de vous m'aura apporté quelque chose. Je voudrais remercier en particulier les autres doctorants, ceux qui m'ont montré la voie quand je suis arrivée : Clotilde, Michael et bien sûr Malamine, merci pour ton soutien et ton amitié ; ainsi que ceux qui sont venus après moi : Félix, Anna, Mélanie, Audrey, Rania, Jeanne entre autres.

J'aimerais également remercier spécialement Matthieu, pour ton aide sur laquelle j'ai pu compter à de nombreuses reprises et tes conseils ; Laurence, pour ton aide, ton avis, tes critiques, ton rire et ton soutien, j'ai beaucoup aimé travailler avec toi ; Annick, pour ta présence, ta bonne humeur et ta capacité à trouver un angle positif à n'importe quel événement ; Bich-Tram, pour les potins, les rigolades, les discussions plus sérieuses, tes conseils, pour m'avoir

écoutée durant mes (multiples) pétages de plomb.

Au cours de cette thèse j'ai eu l'opportunité de rencontrer, de travailler et de collaborer avec de nombreuses personnes, d'horizons divers et de spécialités différentes. Je voudrais remercier notamment l'équipe qui s'occupe de la gestion du cluster de calcul à l'Institut Pasteur pour votre aide et votre disponibilité. À l'Institut Pasteur j'ai aussi pu faire des rencontres hors de mon domaine habituel, en particulier Camille et Stéphane, merci pour ces déjeuners remplis de rire et ces répétitions endiablées.

Merci à Hester Korthals Altes d'avoir accepté de collaborer sur mon dernier projet, d'être venue à Paris et de t'être autant impliquée. Je souhaiterais également remercier Marc Baguelin pour m'avoir accueillie à Public Health England, pour ton aide sur mes analyses préliminaires et les conversations très intéressantes que nous avons pu avoir au cours de nos différentes rencontres. J'aimerais enfin remercier Romain Reuillon pour toute l'aide que tu m'as apportée sur l'utilisation d'OpenMOLE et la réalisation de mes dernières analyses, pour ta disponibilité, ta patience et ta gentillesse en toutes circonstances.

J'ai également eu la chance de pouvoir m'appuyer sur ma famille. Je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi, que ce soit pour célébrer les petites victoires ou me soutenir dans les moments difficiles, de m'avoir entourée que j'aie réussi à vous demander votre aide ou non.

Merci Papa et Maryse de m'avoir accueillie à chaque fois que j'ai eu besoin de changer d'air, sans poser de questions, sans (trop) m'en vouloir (j'espère) pour mon humeur pas toujours agréable et même si j'ai parfois passé des week-ends entiers à dormir... ! Merci Maman d'avoir été là malgré la distance géographique et malgré ma distance, merci d'avoir compris que j'avais besoin de prendre du recul pour mieux revenir, de m'avoir quand même soutenue sans relâche dès que j'en ai eu besoin, que je m'en rende compte sur le moment ou non, je m'en rends compte maintenant. Merci Nico d'être simplement là, d'être une personne formidable et inspirante dont la seule présence me rappelle que nous sommes peut-être très différents sur beaucoup de points, mais tellement semblables à la fois.

Merci Papy et Mamie, Papet et Mamou de m'avoir posé mille et une questions pour comprendre ce sur quoi je travaille depuis quatre ans, à quel domaine ça appartient, à quoi ça peut bien servir, à quel avenir ça me prépare, est-ce que j'ai différentes options, est-ce que je vais bien gagner ma vie, où est-ce que je vais aller ensuite, pas trop loin quand même, et toutes les autres questions auxquelles je n'ai pas nécessairement de réponses. Et à défaut de réponses, merci de m'avoir renvoyée chez moi avec toujours plus de nourriture que je n'en pouvais transporter ! Un remerciement tout particulier à Papet pour ton aide avec ce manuscrit, pour tes relectures (même demandées à la dernière minute), tes commentaires, ton point de vue littéraire bien nécessaire à ce travail scientifique.

Merci à vous tous, je vous aime.

Enfin, je voudrais remercier la famille que je me suis choisie et qui m'a choisie ces dernières années : mes amis. Celles et ceux qui sont dans ma vie malgré, au choix : la distance, le manque de temps, les sautes d'humeur, le peu de temps que nous nous connaissons, etc.

Tout d'abord merci Nico d'avoir été là au tout début, c'est grâce à toi que je suis venue à Paris et que je me suis lancée dans cette aventure, ton soutien m'a été précieux pour réussir à tenir le cap. Merci Grenoble, merci les ingés, merci la mailing pour le soutien moral, les câlins, les soirées et les canapés toujours accueillants d'un certain nombre d'entre vous. En particulier, je voudrais remercier Bastien, Boris et Mehdi d'avoir toujours été là au bon moment, de m'avoir écoutée vider mon sac plus d'une fois et de m'avoir encouragée.

J'ai souvent été critique quant à la vie parisienne, mais heureusement certaines personnes ont été présentes pour la rendre acceptable, voire agréable (incroyable !). Je pense à Eulalie,

merci pour ton soutien tout au long de ma thèse mais pour tellement plus encore, pour nos conversations passionnantes, ta curiosité, ton ouverture d'esprit, merci pour la personne que tu es et que je suis fière d'appeler mon amie. Merci les IPP pour votre bêtise et votre stupidité, qui m'ont souvent permis de me changer les idées ou de m'énerver contre autre chose que le travail. J'aimerais remercier également mes deux parrains, Julien et Marc, pour avoir toujours été à portée de téléphone, de métro, toujours là pour me dire de croire en moi, ou simplement là pour un câlin.

Pour terminer, un grand merci à ceux qui m'ont supportée semaine après semaine au cours de cette dernière année et de ces derniers mois en particulier : Clotilde, Nico, Rémi, Léa et un merci tout particulier à Luc, heureusement que tu étais là pour m'écouter, me secouer et me redonner espoir quand je ne pensais pas arriver au bout. C'est grâce à vous si je ne suis pas devenue folle, si j'ai tenu le coup, si j'ai réussi à me changer les idées, à évacuer un peu la pression et à croire en moi jusqu'à la fin.

Merci à toutes les personnes dont j'ai croisé le chemin au cours de ces quatre années,

Hélène

Productions scientifiques

Articles publiés

An agent-based model simulation of influenza interactions at the host level : insight into the influenza-related burden of pneumococcal infections

Arduin H, Domenech De Cellès M, Guillemot D, Watier L, and Opatowski L
BMC Infectious Diseases, vol. 17, 2017, doi 10.1186/s12879-017-2464-z

Comparing the seasonality of influenza-like illnesses and invasive pneumococcal diseases using seasonal waveforms

Domenech De Cellès M, Arduin H, Varon E, Souty C, Boëlle PY, Lévy-Bruhl D, Van der Werf S, Guillemot D, Watier L, and Opatowski L
American Journal of Epidemiology, 2017, doi 10.1093/aje/kwx336

Article en cours de rédaction

Comparative study of quantitative methods for the detection of influenza-pneumococcus interactions from ecological data

Arduin H, Korthals Altes H, Reuillon R, Domenech De Cellès M, Guillemot D, Watier L, and Opatowski L
Journal visé : PLOS Computational Biology

Conférences

Detecting and quantifying between-pathogen interactions in humans - An individual-based model simulation study

Arduin H, Watier L, Guillemot D, and Opatowski L

- Mathematical Models in Ecology and Evolution, Paris, France, juillet 2015, **poster**
- Mathematical and Computational Epidemiology of Infectious Diseases Conference, Erice, Italie, septembre 2015, **communication orale**
- Fifth International Conference on Infectious Disease Dynamics, Clearwater, États-Unis, décembre 2015, **poster**

An agent-based model of the co-circulation of influenza and pneumococcus in interaction

Arduin H, Watier L, Guillemot D, and Opatowski L

International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases, Glasgow, Écosse, juin 2016, **poster**

Detecting and quantifying influenza-pneumococcus interactions in humans : a simulation study

Arduin H, Watier L, Guillemot D, and Opatowski L

International Symposium on Pneumococci & Pneumococcal Diseases, Glasgow, Écosse, juin 2016, **poster**

Variations of antibiotic use and dynamics of pneumococcus

Domenech De Cellès M, and Arduin H

Workshop on Multi-strain Pathogen Dynamics, Utrecht, Pays-Bas, septembre 2016, **communication orale**

Assessing statistical and mathematical methods' ability to detect between-pathogen interactions in humans : an agent-based model simulation study

Arduin H, Domenech De Cellès M, Guillemot D, Watier L, and Opatowski L

Sixth International Conference on Infectious Disease Dynamics, Sitges, Espagne, décembre 2017, **poster**

SimFI : a Transmission Agent-Based Model of Two Interacting Pathogens

Arduin H, and Opatowski L

16th International Conference on Practical Applications of Agents and Multi-Agent Systems, Tolède, Espagne, juin 2018, **communication orale**

Table des matières

Avant-propos	i
Remerciements	i
Productions scientifiques	v
Liste des figures	xv
Liste des tableaux	xvii
Liste des abréviations	xix
Introduction	1
1 Les interactions entre pathogènes	3
1.1 Généralités	3
1.1.1 L'épidémiologie des maladies infectieuses	3
1.1.2 Les interactions entre pathogènes	4
1.1.3 Les virus de la grippe	5
1.1.4 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	6
1.2 Deux exemples d'interactions entre pathogènes	6
1.2.1 L'interaction entre la grippe et le pneumocoque	6
1.2.2 Les interactions entre sérotypes chez le pneumocoque	7
2 La modélisation mathématique en épidémiologie des maladies infectieuses	9
2.1 Généralités	9
2.1.1 La modélisation mathématique	9
2.1.2 La modélisation en épidémiologie	9
2.2 Différents types de modèles	10
2.2.1 Les modèles compartimentaux	10
2.2.2 Les modèles agents	12
2.2.3 Modèle déterministe ou stochastique	12

3	Étude quantitative des interactions entre pathogènes	15
3.1	Corrélation	15
3.1.1	Coefficient de corrélation de Pearson	15
3.1.2	Coefficient de corrélation de Spearman	16
3.2	Régression	16
3.2.1	Modèle général	16
3.2.2	Hypothèses d'application	16
3.2.3	Exemples	16
3.3	Modèles mécanistiques	16
3.3.1	Modèles intra-hôtes	17
3.3.2	Modèles populationnels	18
4	Problématique de la thèse	21
I	Modélisation des interactions de la grippe au niveau individuel	25
5	Introduction	27
5.1	Les interactions de la grippe	27
5.1.1	Interactions avec des bactéries	27
5.1.2	Interactions avec d'autres virus	28
5.2	Limites des modèles actuels	28
5.3	Objectif de l'étude	28
6	Le modèle SimFI	29
6.1	Description selon le protocole ODD de Grimm <i>et al.</i>	29
6.1.1	Vue d'ensemble	29
6.1.2	Conception	34
6.1.3	Détails	35
6.2	Le logiciel NetLogo	36
6.2.1	Interface graphique	37
6.2.2	Utilisation du modèle SimFI	37
6.3	Exemple d'application : l'interaction entre la grippe et le pneumocoque	37
6.3.1	Calibrer SimFI pour le pneumocoque	38
6.3.2	Simulations	39
6.3.3	Évaluation du poids des infections à pneumocoque	40
7	Résultats	43
7.1	Allure des données simulées	43
7.1.1	Simulation de la grippe	43
7.1.2	Simulation d'un second pathogène endémique : le pneumocoque	43
7.1.3	Simulation d'un second pathogène épidémique	46
7.2	Analyse de trois paramètres clés du modèle	46
7.2.1	Taille des épidémies de grippe	46
7.2.2	Effet du taux de portage du pneumocoque	47
7.2.3	Effet du paramètre de mouvement des individus	47
7.3	Excès de cas d'infection à pneumocoque causé par la grippe	49
7.3.1	Scénario de référence	49
7.3.2	Acquisition amplifiée par la grippe	49

7.3.3	Transmission amplifiée par la grippe	49
7.3.4	Pathogénicité amplifiée par la grippe	51
7.3.5	Échelle temporelle des mécanismes d'interaction	51
8	Discussion	53
8.1	Rappel des résultats	53
8.1.1	Un nouveau modèle d'interactions entre pathogènes	53
8.1.2	Principaux résultats	53
8.2	Comparaison des résultats avec d'autres études	54
8.2.1	Études de modélisation	54
8.2.2	Études statistiques	54
8.3	Perspectives d'amélioration du modèle	55
8.3.1	Perspectives de développement	55
8.4	Conclusion	56
II	Analyse comparative des méthodes quantitatives utilisées pour la détection de l'interaction grippe-pneumocoque à partir de données écologiques	59
9	Introduction	61
9.1	Revue des méthodes couramment utilisées	61
9.2	Revue des résultats publiés	62
9.3	Objectifs de l'étude	63
10	Méthodes	67
10.1	Données simulées	68
10.1.1	Paramétrisation de SimFI pour l'interaction entre grippe et pneumocoque	68
10.1.2	Définition des scénarios d'interaction pour l'étude de simulation	69
10.1.3	Simulations	70
10.1.4	Travail préliminaire sur les données	70
10.2	Méthodes de régressions	71
10.2.1	Modèle	71
10.2.2	Régressions et analyse des résultats	71
10.3	Modèles dynamiques	72
10.3.1	Modèle dynamique	72
10.3.2	Estimation des paramètres d'interaction	73
11	Résultats	79
11.1	Données simulées	79
11.2	Régressions	80
11.2.1	Sans saison intrinsèque des infections à pneumocoque	80
11.2.2	Avec hypothèse de saison intrinsèque des infections à pneumocoque	82
11.3	Modèle dynamique	83
11.3.1	Sans saison intrinsèque des infections à pneumocoque	83
11.3.2	Avec hypothèse de saison intrinsèque des infections à pneumocoque	87

12 Discussion	89
12.1 Rappel des résultats	89
12.1.1 Seuil de détection	89
12.1.2 Saisonnalité	90
12.1.3 Délai de l'interaction	90
12.2 Comparaison aux résultats des autres études	90
12.2.1 Modèles de régression	90
12.2.2 Modèles dynamiques	91
12.3 Limites	91
12.3.1 Limites computationnelles	91
12.3.2 Choix des paramètres de simulation	92
12.4 Perspectives	92
12.4.1 Autres méthodes	92
12.4.2 Autres scénarios	93
12.5 Conclusion	93
III Caractérisation et comparaison de la saisonnalité des syndromes grippaux et des infections invasives à pneumocoque à l'aide de formes d'ondes saisonnières	95
13 Introduction	97
13.1 La saisonnalité des maladies infectieuses	97
13.1.1 Les causes de la saisonnalité	97
13.1.2 La saisonnalité de la grippe et des infections invasives à pneumocoque	98
13.2 Objectif de l'étude	99
14 Méthodes	101
14.1 Données utilisées	101
14.1.1 Données de syndromes grippaux	101
14.1.2 Données d'infections invasives à pneumocoque	102
14.1.3 Données démographiques	103
14.2 Modèles empiriques de la saisonnalité des syndromes grippaux et des infections invasives à pneumocoque	104
14.2.1 Modèle pour les syndromes grippaux	104
14.2.2 Modèle pour les infections invasives à pneumococque	104
14.3 Estimation des modèles	105
14.4 Association entre syndromes grippaux et infections invasives à pneumocoque	106
14.4.1 Comparaison des formes d'ondes saisonnières	106
14.4.2 Modèle de régression directe	106
15 Résultats	107
15.1 Étude de la saisonnalité	107
15.1.1 Saisonnalité des syndromes grippaux	107
15.1.2 Saisonnalité des infections invasives à pneumocoque	109
15.2 Association entre syndromes grippaux et infections invasives à pneumocoque	110
15.2.1 Calculs de corrélation	110
15.2.2 Modèle de régression	111

16 Discussion	113
16.1 Rappel des résultats	113
16.2 Saisonnalité des infections invasives à pneumocoque	113
16.2.1 Base saisonnière	113
16.2.2 Premier pic	114
16.2.3 Second pic	114
16.3 Association entre syndromes grippaux et infections invasives à pneumocoque	115
16.4 Limites	115
16.4.1 Données	115
16.4.2 Analyses	115
16.5 Conclusion	116
Conclusion	119
17 Résultats principaux	121
17.1 Un modèle agent de simulation de deux pathogènes en interaction	121
17.2 L'évaluation des méthodes usuelles pour la détection de l'interaction	121
17.3 Une nouvelle méthode pour la détection de l'interaction grippe-pneumocoque	122
18 Perspectives	123
18.1 La modélisation mathématique des interactions entre pathogènes	123
18.1.1 La nécessité des modèles agents pour prédire	123
18.1.2 Mieux comprendre les comportements des modèles compartimentaux	124
18.2 Les interactions entre pathogènes	126
18.2.1 L'importance de la saisonnalité	126
18.2.2 Différents mécanismes d'interaction en jeu	126
18.2.3 La nécessité d'obtenir de nouvelles données	126
18.3 L'importance des interactions entre pathogènes en santé publique	127
18.3.1 Optimiser l'usage des médicaments	127
18.3.2 Envisager la lutte contre les maladies infectieuses de manière globale	128
18.4 Conclusion	128
Annexes	131
A Ayant trait à la partie I	133
A.1 Article	133
A.2 Interface graphique du logiciel NetLogo	146
A.3 Excès de cas d'infection à pneumocoque pour l'ensemble des scénarios simulés	147
B Ayant trait à la partie II	151
B.1 Résultats de la régression linéaire	151
B.2 Résultats de la régression binomiale négative	151
B.3 Algorithme de tri rapide non dominé	156
C Ayant trait à la partie III	157
Bibliographie	177

Liste des figures

2.1	Représentation schématique d'un modèle SIR	11
3.1	Schéma du modèle intra-hôtes de co-infection de Smith <i>et al.</i>	18
3.2	Schéma d'un modèle compartimental de co-infection par deux pathogènes 1 et 2	19
6.1	Calcul de la probabilité d'acquisition d'un pathogène	33
6.2	Histoires naturelles des deux pathogènes simulés	34
6.3	Histoires naturelles de la grippe et du pneumocoque	38
6.4	Calcul de la probabilité d'acquisition du pneumocoque	39
7.1	Incidence hebdomadaire pour 100 000 personnes de cas de grippe et d'infection par le second pathogène	44
7.2	Incidence hebdomadaire pour 100 000 personnes de cas de grippe et d'infection par le second pathogène	45
7.3	Nombre de cas d'infection à pneumocoque supplémentaires causés par la grippe et leur intervalle de confiance à 95% selon le type d'épidémie de grippe	47
7.4	Nombre de cas d'infection à pneumocoque supplémentaires causés par la grippe selon la prévalence du pneumocoque	48
7.5	Nombre de cas d'infection à pneumocoque supplémentaires causés par la grippe selon la longueur maximale de déplacement des individus	48
7.6	Proportion de cas d'infection à pneumocoque supplémentaires causés par l'in- teraction avec la grippe	50
7.7	Nombre de cas hebdomadaire moyen d'infection à pneumocoque après l'intro- duction de la grippe dans la population	52
10.1	Déroulement de l'étude.	67
10.2	Histoires naturelles de la grippe et du pneumocoque chez un individu	68
10.3	Représentation schématique du modèle d'Opatowski <i>et al.</i>	73
10.4	Représentation de l'algorithme de création d'un profil de calibration	76
10.5	Représentation graphique du calcul de l'intervalle de confiance d'un paramètre à partir de son profil.	77

11.1	Taux de prévalence du portage du pneumocoque	79
11.2	Incidence hebdomadaire pour 100 000 personnes de cas de grippe et d'infections à pneumocoque	81
11.3	Moyenne des t ratio du paramètre de régression de la grippe, cas sans saison intrinsèque	84
11.4	Moyenne des t ratio du paramètre de régression de la grippe, cas avec saison intrinsèque	85
14.1	Données d'incidence des syndromes grippaux en France sur la période 2000-2014	102
14.2	Données d'incidence des infections invasives à pneumocoque en France sur la période 2000-2014	103
15.1	Formes d'ondes saisonnières des syndromes grippaux en France sur la période 2000-2014	108
15.2	Formes d'ondes saisonnières des infections invasives à pneumocoque en France sur la période 2000-2014	109
15.3	Estimation des paramètres du modèle de régression avec les données de syndromes grippaux décalés d'une semaine ($k = 1$)	112
18.1	Ensemble de modèles compartimentaux représentant la colonisation par deux souches (1 et 2) du pneumocoque selon différentes hypothèses	125
A.1	Onglets interface (en haut), information (en bas à gauche) et code (en bas à droite) du logiciel NetLogo	146
A.2	Nombre de cas d'infection à pneumocoque dus à l'interaction avec la grippe pour l'ensemble des scénarios simulés et leurs intervalles de confiance à 95%.	148
A.3	Proportion de cas d'infection à pneumocoque dus à l'interaction avec la grippe pour l'ensemble des scénarios simulés et leurs intervalles de confiance à 95%.	149
B.1	Moyenne des t ratio du paramètre de régression de la grippe, cas sans saison intrinsèque	152
B.2	Moyenne des t ratio du paramètre de régression de la grippe, cas sans saison intrinsèque	153
B.3	Moyenne des t ratio du paramètre de régression de la grippe, cas sans saison intrinsèque	154
B.4	Moyenne des t ratio du paramètre de régression de la grippe, cas sans saison intrinsèque	155

Liste des tableaux

6.1	Variables caractérisant chaque individu au sein du modèle.	30
6.2	Variables globales du modèle et leurs valeurs par défaut.	31
9.1	Revue des méthodes utilisées pour la détection d'une interaction entre pathogènes dans la littérature	61
9.2	Revue des études testant différents décalages temporels pour la détection d'une association entre infections bactériennes et infections virales	62
9.3	Revue des études sur l'interaction entre les infections à pneumocoque et les virus respiratoires	64
10.1	Forces d'interaction simulées pour chacun des mécanismes d'interaction	70
10.2	Valeurs des paramètres du modèle d'Opatowski <i>et al.</i>	74
10.3	Intervalles de variation et nombres de sous-intervalles pour la réalisation des profils de calibration de chaque paramètre à estimer dans le modèle.	75
11.1	Estimations des paramètres d'interaction du modèle d'Opatowski <i>et al.</i>	86
11.2	Estimations des paramètres d'interaction du modèle d'Opatowski <i>et al.</i>	87
15.1	Coefficients de corrélation de Spearman estimés	111
15.2	Comparaison des modèles de régression	111

Liste des abréviations

VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VRS	Virus respiratoire syncytial
OMS	Organisation mondiale de la santé
SimFI	Simulator of Flu in Interaction
ODD	Overview, Design concepts and Details
IC	Intervalle de confiance
NLEM	(Modèle) non linéaire à effets mixtes
SG	Syndromes grippaux
IIP	Infections invasives à pneumocoque

Introduction

Chapitre

1

Les interactions entre pathogènes

Ce travail de thèse se situe dans le cadre de l'étude des interactions entre pathogènes en épidémiologie des maladies infectieuses. L'approche choisie est celle de la modélisation mathématique afin d'améliorer la manière de formaliser ces interactions et de les détecter.

1.1 Généralités

1.1.1 L'épidémiologie des maladies infectieuses

Épidémiologie

« Étude de la distribution et des déterminants d'états de santé ou d'événements liés à la santé dans des populations données, et application de cette étude à la lutte contre les problèmes de santé. »

Le point majeur de cette définition du « Dictionnaire d'épidémiologie » [1] est le mot « population ». En effet en épidémiologie ce ne sont pas des individus qui sont étudiés mais des populations d'individus, avec trois objectifs majeurs :

- décrire les phénomènes de santé survenant dans une population selon les caractéristiques de cette population ;
- identifier des facteurs de risque pouvant conduire certains groupes de personnes à développer plus fréquemment que d'autres certaines maladies ;
- évaluer les effets des interventions de santé publique mises en place dans une population.

Agents infectieux

Les agents infectieux sont les pathogènes à l'origine des maladies infectieuses. Ils peuvent être de différents types : bactéries, virus, parasites, champignons ou prions.

Maladies infectieuses

« Maladie causée par un agent infectieux particulier ou ses toxines, qui résulte de la transmission de l'agent ou de ses produits par une personne, un animal ou un réservoir infecté à un hôte réceptif, que ce soit directement ou indirectement par un hôte végétal ou animal intermédiaire, un vecteur ou l'environnement inanimé. » [1]

Les maladies infectieuses sont des maladies transmissibles. Elles se transmettent soit directement d'une personne à l'autre comme c'est le cas pour la grippe, la rougeole ou la diphtérie entre autres ; soit à travers un vecteur comme le moustique pour le chikungunya ou le paludisme, la tique pour la maladie de Lyme, etc. ; soit à travers l'environnement en passant par exemple par les aliments ou l'eau pour la salmonellose ou le choléra.

1.1.2 Les interactions entre pathogènes

De nombreux pathogènes sont présents et circulent simultanément dans les populations et sont donc amenés à interagir à la fois avec leur environnement et les uns avec les autres. Ces interactions se produisent à différents niveaux, de l'échelle de la population à celle de l'hôte, et sont susceptibles d'affecter la dynamique épidémiologique des pathogènes concernés ou des maladies qu'ils causent. Les interactions étudiées dans ce travail de thèse sont des interactions intra-hôte uniquement.

Interaction

« Action réciproque de deux ou plusieurs causes pour produire ou prévenir la maladie, ou lutter contre celle-ci. » [1]

Une interaction peut être synergique, c'est-à-dire que la présence d'un pathogène favorisera un autre pathogène, ou antagoniste et la présence d'un premier pathogène sera défavorable à un second.

Conséquences

La majorité des études épidémiologiques se concentre généralement sur l'étude d'un seul pathogène et les mesures de santé publique qui s'ensuivent ne concernent alors que ce pathogène. Cependant, en agissant sur la circulation d'un pathogène dans une population, au travers d'une campagne de vaccination par exemple, des conséquences inattendues peuvent émerger concernant la circulation des pathogènes avec lesquels celui-ci est en interaction.

S'il s'agit d'interactions synergiques, alors la disparition du premier pathogène entraînera une réduction ou une disparition du ou des pathogènes en interaction. Toutefois s'il s'agit d'interactions antagonistes, alors l'élimination d'un pathogène pourra conduire à son remplacement par d'autres pathogènes, causant potentiellement un nouveau problème de santé publique.

Exemples

Certaines interactions entre pathogènes commencent à être bien connues et de plus en plus étudiées :

- le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est connu pour interagir avec un certain nombre d'autres pathogènes, en particulier avec la bactérie responsable de la tuberculose *Mycobacterium tuberculosis* [2] ;

- des interactions entre le papillomavirus humain et d'autres pathogènes sont également fortement soupçonnées, que ce soit avec des virus (tels que le virus d'Epstein-Barr par exemple) [3] ou des bactéries (comme *Chlamydia trachomatis*) [4] ;
- certains pathogènes comportent plusieurs souches et des interactions peuvent exister entre certaines de ces souches comme c'est le cas pour *Streptococcus pneumoniae* par exemple [5] ;
- enfin, le nombre d'espèces pathogènes présentes dans le nasopharynx humain en font un endroit tout désigné pour l'étude des interactions et de leurs effets sur le portage des bactéries (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, etc.) et l'infection par ces mêmes bactéries ou des virus respiratoires (grippe, virus respiratoire syncytial (VRS), parainfluenza, etc.) [6, 7].

1.1.3 Les virus de la grippe

La grippe est une maladie infectieuse causée par trois virus de la famille des *Orthomyxoviridae* : *Myxovirus influenzae* de type A, B et C.

Grippe de type A

La grippe de type A est encore subdivisée en de nombreux sous-types selon les propriétés antigéniques de l'hémagglutinine et de la neuraminidase, des protéines présentes à la surface du virus. Il existe 15 types d'hémagglutinine (H1 à H15) et 9 de neuraminidase (N1 à N9). Les sous-types de grippe A qui ont circulé ces dernières années chez l'homme sont principalement H1N1 et H3N2 [8, 9].

Les oiseaux sont un réservoir naturel de la grippe A, bien que celle-ci infecte également divers mammifères comme l'homme, les chevaux ou les porcs. C'est le type qui cause les infections les plus sévères chez l'homme, en partie à cause de sa très grande variabilité antigénique qui limite la protection par immunité acquise.

Grippe de type B

La grippe de type B affecte uniquement les humains. Bien qu'elle présente également une certaine variabilité antigénique, celle-ci est beaucoup moins importante que dans le cas de la grippe de type A.

Grippe de type C

La grippe de type C est beaucoup moins virulente que les autres types, son réservoir naturel est l'homme mais elle a aussi parfois été détectée chez les porcs.

Épidémiologie

Des épidémies de grippe se produisent chaque année, entre octobre et avril dans l'hémisphère Nord, entre avril et octobre dans l'hémisphère Sud. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), ces épidémies saisonnières sont à l'origine de 3 à 5 millions de cas graves chaque année dans le monde, causant entre 250 000 et 500 000 décès, majoritairement chez les populations à risque (personnes âgées, malades chroniques, enfants en bas âge, etc.) [10].

1.1.4 *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae (ou pneumocoque) est une bactérie commensale des voies aériennes supérieures et un important agent pathogène chez l'homme.

Colonisation

Le pneumocoque colonise principalement le nasopharynx et la gorge, de manière asymptomatique la plupart du temps. Presque tous les individus ont déjà été en contact au moins une fois avec une souche de pneumocoque avant l'âge de 2 ans, il en existe près de 100 différentes.

La colonisation par le pneumocoque présente une prévalence variable dans les populations humaines. Elle dépend notamment de l'âge de l'hôte, la bactérie étant beaucoup plus fréquemment présente chez les enfants (avec des prévalences entre 20 et 40%) que chez les adultes qui ne sont qu'entre 10 et 15% à être colonisés [11].

Infection

Même si la colonisation par le pneumocoque est généralement asymptomatique et son élimination naturelle, la bactérie peut parfois occasionner des infections comme des otites, sinusites, pneumonies, voire des infections invasives : pneumonies invasives, méningites, septicémies.

Comme pour la colonisation, l'incidence de ces infections à pneumocoque dépend de l'âge de l'hôte, les enfants, les personnes âgées et les personnes immunodéficientes étant les plus touchés. Selon l'OMS plus de 5 millions de décès par an dans le monde sont causés par le pneumocoque chez les enfants de moins de 5 ans, la plupart dans les pays en voie de développement.

En outre, les différents sérotypes du pneumocoque ont des caractéristiques variables de virulence, pathogénicité et épidémicité [12–14]. Si un grand nombre de souches différentes colonisent fréquemment les voies respiratoires humaines, seules quelques souches semblent causer la majorité des infections à pneumocoque [15, 16].

1.2 Deux exemples d'interactions entre pathogènes

1.2.1 L'interaction entre la grippe et le pneumocoque

L'hypothèse d'une interaction entre le virus de la grippe et le pneumocoque est avancée depuis de nombreuses années. Il a été observé de manière répétée que lors des grandes pandémies de grippe notamment, la grande majorité des décès était due à des infections bactériennes secondaires à l'infection grippale [17, 18]. Par exemple lors de la pandémie de grippe de 1918, qui a causé plus de 50 millions de morts dans le monde [19], la présence d'au moins une bactérie a été détectée dans plus de 90% des échantillons de tissus pulmonaires prélevés *post-mortem* [20]. La bactérie la plus souvent à l'origine d'infections fatales suite à l'infection grippale semble être *Streptococcus pneumoniae* [17, 20].

Des revues des études qui ont été menées pour étudier les mécanismes biologiques pouvant mener à l'existence d'interactions au sein du tractus respiratoire humain, en particulier entre la grippe et le pneumocoque, ont été réalisées [21–24]. Les principaux résultats qui ressortent de ces études sont récapitulés ci-dessous.

Changements au niveau des voies respiratoires

La présence du virus dans les voies respiratoires entraîne une modification de la barrière épithéliale et une perte d'efficacité du système muco-ciliaire, il devient alors plus facile pour le pneumocoque de passer outre ces premiers mécanismes de défense [25, 26].

Parallèlement, les fonctions respiratoires des poumons sont diminuées : obstructions, capacité de diffusion réduites, etc., ce qui facilite la croissance des bactéries et empêche leur élimination naturelle de manière efficace [27, 28]. Des modèles souris ont également montré une augmentation de l'adhérence du pneumocoque à la suite d'une infection virale [29, 30].

Modification de la réponse immunitaire innée

Les réponses immunitaires innées face à des infections virales et bactériennes sont similaires, ce qui entraîne des interférences lors d'une co-infection ou de deux infections successives rapprochées. Par exemple, lorsque l'organisme est mobilisé contre une infection virale comme la grippe, des changements interviennent au niveau des macrophages alvéolaires censés aider à l'élimination de bactéries telles que le pneumocoque. Ceux-ci ne reconnaissent plus spécifiquement le pneumocoque comme une bactérie pathogène [31, 32], ce qui facilite l'installation de ce dernier dans les voies respiratoires et augmente le risque d'infection bactérienne. Ces effets peuvent persister même après la guérison de l'infection virale [33].

Augmentation de la transmission et de la sensibilité au pneumocoque

Des modèles animaux chez les souris et les furets ont montré que l'infection par le virus de la grippe facilitait non seulement l'installation du pneumocoque dans les voies respiratoires et le développement d'infections bactériennes, mais augmentait également le risque de transmission de la bactérie aux individus sensibles [34, 35].

D'autres études basées sur des données de co-infection chez les souris et l'analyse de modèles mathématiques ont montré que la sensibilité au pneumocoque de personnes infectées par la grippe était plus grande pendant les premiers jours de l'infection virale et diminuait ensuite avec le temps [36, 37].

1.2.2 Les interactions entre sérotypes chez le pneumocoque

Il existe près de 100 sérotypes de pneumocoque identifiés. Ceux-ci sont différenciés par leur capsule, une enveloppe externe constituée d'un polysaccharide [38]. Les propriétés biochimiques du polysaccharide sont des facteurs qui jouent sur la capacité de la bactérie à coloniser plus ou moins facilement certains hôtes, à causer des infections ou à se montrer résistante à certains antibiotiques par exemple [38].

Des études épidémiologiques ont également montré que toutes les souches de pneumocoque n'avaient pas le même potentiel de colonisation ni d'infection de l'hôte humain et qu'il pouvait exister une compétition entre elles [39, 40]. Cette hypothèse est également soutenue par le phénomène de remplacement sérotypique qui a été observé après l'introduction des vaccins anti-pneumococciques conjugués [41, 42] et la recrudescence de souches résistantes aux antibiotiques [43].

Chapitre

2

La modélisation mathématique en épidémiologie des maladies infectieuses

2.1 Généralités

2.1.1 La modélisation mathématique

Un modèle mathématique est la représentation d'un objet, d'un système, d'un phénomène, d'une théorie à travers le langage mathématique. Cette représentation est nécessairement une simplification de la réalité, basée sur un ensemble d'hypothèses. Selon l'objectif visé lors de la construction du modèle, les hypothèses ne seront pas les mêmes et la manière de représenter un même objet sera différente. Par exemple une bouteille en plastique ne sera pas représentée de la même manière dans des modèles cherchant à étudier sa résistance aux changements de température, à optimiser la production d'une entreprise d'eau minérale ou encore à améliorer les procédés de recyclage.

Un modèle doit être adapté à la question à laquelle il cherche à répondre, ni trop complexe ni trop simple. La formulation des hypothèses est donc primordiale afin d'inclure tous les aspects nécessaires à l'étude du problème et d'éviter toute redondance ou superfluité [44]. Le rôle d'un modèle mathématique est de représenter un aspect de la réalité de manière correcte le plus simplement possible, selon le principe de parcimonie.

2.1.2 La modélisation en épidémiologie

Le premier modèle utilisé en épidémiologie a été celui décrivant l'infection par la petite vérole (ou variole) publié en 1766 par Daniel Bernoulli [45]. C'est la première fois que l'ensemble des observations épidémiologiques sur la variole étaient rassemblées, conjuguées aux données démographiques de l'époque et insérées dans un modèle mathématique en vue de vérifier des hypothèses et d'évaluer le rapport coût-bénéfice de la variolisation (inoculation préventive de la variole en vue de l'immunisation du sujet) [46].

Bernoulli fut le pionnier de l'utilisation de la modélisation en épidémiologie. Depuis, de très nombreux modèles ont été développés, avec en général l'un des quatre objectifs principaux suivants [46] :

- décrire de manière théorique la dynamique épidémique de pathogènes d'intérêt ;
- comprendre des phénomènes épidémiologiques, comme par exemple l'émergence d'une immunité grégaire [47] ou d'une résistance aux antibiotiques [48] ;
- estimer et étudier des paramètres cachés à l'observation directe, dans un but prédictif la plupart du temps ;
- planifier, tester et optimiser des plans d'expérience, en complément de l'expérimentation par exemple.

Dans le cas de l'étude des maladies infectieuses, l'objectif premier est souvent de décrire le mode de transmission du pathogène ou de la maladie considérés, en se basant sur des données de surveillance pour essayer de comprendre les mécanismes biologiques en jeu [44]. Une fois qu'un modèle permet de reproduire de manière adéquate les données déjà disponibles, il peut éventuellement servir à des fins de prédiction ou d'évaluation de mesures de santé publique.

2.2 Différents types de modèles

2.2.1 Les modèles compartimentaux

Définition

Dans un modèle compartimental, la population est répartie dans différents compartiments selon le statut infectieux des individus. Ce statut infectieux est la seule caractéristique permettant de discriminer les individus : à l'intérieur d'un compartiment ils sont indiscernables les uns des autres. La dynamique de ce type de modèle est généralement régie par un ensemble d'équations différentielles.

Exemple du modèle SIR

Un modèle compartimental de référence est le modèle dit « SIR » qui comporte trois compartiments : le compartiment S pour les individus sensibles au pathogène considéré, le compartiment I contenant les individus infectés (et infectieux, c'est-à-dire qui contribuent à la transmission du pathogène) et le compartiment R pour les individus rétablis et maintenant immuns à la maladie considérée. Ce modèle est typique d'une maladie avec mémoire immunitaire, comme par exemple la rougeole. En effet, une fois qu'un individu infecté guérit et entre dans la classe R il ne peut plus retourner dans les classes S ou I, il est immunisé contre la maladie. La figure 2.1 représente schématiquement ce modèle, le système d'équations décrivant la dynamique des trois compartiments est donné ci-après.

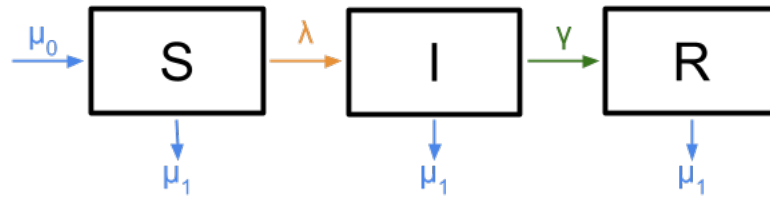


FIGURE 2.1 – Représentation schématique d'un modèle SIR. Le compartiment S représente les individus sensibles, le I les individus infectés et le R les individus rétablis. λ est la force d'infection de la maladie et γ le taux de guérison. μ_0 et μ_1 sont, respectivement, les taux de natalité et de mortalité de la population.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \mu_0 N - \lambda S - \mu_1 S \\ \frac{dI}{dt} = \lambda S - \gamma I - \mu_1 I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu_1 R \\ N = S + I + R \end{array} \right. \quad (2.1)$$

où λ représente la force d'infection de la maladie et γ le taux de guérison, tandis que μ_0 et μ_1 sont, respectivement, les taux de natalité et de mortalité de la population.

Force d'infection C'est le processus de transmission, à travers le terme λS , qui va introduire un terme non linéaire dans ces équations puisqu'il décrit le contact entre des individus de deux des compartiments, le S et le I. En effet la force d'infection λ du pathogène représente le taux d'acquisition par personne de la maladie et il dépend du nombre de personnes infectées au temps t .

Ce paramètre peut s'écrire de deux manières différentes et dépend du taux de transmission β :

- $\lambda = \beta I$, si la transmission augmente avec la densité de la population comme c'est par exemple le cas avec le virus de la grippe ;
- $\lambda = \beta \frac{I}{N}$, si la transmission ne dépend pas de la densité de la population, comme pour la transmission du VIH par exemple.

Nombre de reproduction de base Le paramètre R_0 est nommé nombre de reproduction de base et représente le nombre de cas secondaires générés par un premier cas dans une population entièrement sensible au pathogène considéré.

Dans le cas du modèle SIR, le nombre de reproduction de base est donné par :

$$R_0 = \frac{\beta}{\mu_1 + \gamma} \quad (2.2)$$

Modèles plus complexes

Des modèles plus complexes que le modèle SIR présenté précédemment peuvent être développés ; il suffit alors de rajouter des compartiments et de pouvoir décrire la dynamique de ces compartiments par des équations.

Ainsi, des modèles compartimentaux peuvent permettre d'étudier la propagation de deux pathogènes dans une même population, d'envisager la séparation des individus en fonction de leur classe d'âge ou encore d'indiquer la présence d'une immunité à travers la vaccination ou la prise d'antibiotiques d'une partie de la population.

De tels modèles compartimentaux seront présentés dans la partie II.

2.2.2 Les modèles agents

Définition

Les modèles agents, aussi appelés individus-centrés, permettent de décrire précisément chacun des individus de la population virtuelle, contrairement aux modèles compartimentaux. À tout moment les individus sont distincts et différenciables les uns des autres.

Un modèle agent est généralement composé de trois éléments principaux [49] :

- un ensemble d'agents, ou individus, autonomes qui possèdent chacun un ensemble de caractéristiques les définissant ;
- un ensemble de règles de comportement définissant les interactions possibles entre les agents ;
- l'environnement dans lequel évoluent les agents et avec lequel ils peuvent également interagir.

L'un des intérêts de la modélisation agent est de pouvoir représenter toute la diversité de la population à étudier et d'observer la dynamique globale qui émerge des comportements individuels.

Utilisation en épidémiologie

La modélisation agent est de plus en plus utilisée en épidémiologie [50] puisqu'elle permet d'étudier les phénomènes émergents à l'échelle d'une population en partant d'événements individuels, ce qui correspond parfaitement au domaine d'étude de l'épidémiologie.

Ainsi les modèles agents permettent d'inclure des aspects qui sont inaccessibles à d'autres types de méthodes, tels que la dimension spatiale des phénomènes de santé ou l'interdépendance de certains processus qui peut être induite par les règles de comportement observées par les individus [51]. Ce type de modèle est très utile pour simuler ou étudier des relations causales et prendre en compte des phénomènes complexes d'interactions dynamiques et parfois non linéaires [52].

2.2.3 Modèle déterministe ou stochastique

Modèle déterministe

Un modèle est dit déterministe lorsqu'il ne laisse aucune place au hasard ou à l'incertitude : il est entièrement déterminé par ses conditions initiales et les valeurs de ses paramètres. Pour un jeu de conditions initiales et de paramètres choisis, la dynamique du modèle sera toujours exactement la même.

Les modèles déterministes sont adaptés par exemple à l'étude de la dynamique d'infection par des pathogènes dans des grandes populations. En effet, dans ce cas l'importance des effets aléatoires qui pourraient être pris en compte est réduite par la loi des grands nombres et la dynamique reproduite par le modèle est équivalente à la tendance moyenne qui aurait été observée avec un modèle non déterministe.

Ces modèles sont généralement basés sur des système d'équations différentielles.

Modèle stochastique

Un modèle est dit stochastique lorsqu'il prend en compte des effets aléatoires dans la définition des mécanismes qu'il représente. Ces effets aléatoires peuvent provenir de différentes sources comme l'environnement, la démographie, l'erreur humaine, le type de pathogène représenté, etc.

Pour un même jeu de conditions initiales et de paramètres, plusieurs exécutions du modèle conduiront à des sorties différentes.

Chapitre

3

Étude quantitative des interactions entre pathogènes

L'étude des interactions entre pathogènes est principalement basée sur l'analyse de données épidémiologiques individuelles ou agrégées. Dans de nombreux pays existent des réseaux de surveillance qui recueillent de façon systématique des informations sur un ensemble de maladies, en ville ou à l'hôpital. En France nous disposons des réseaux Sentinelles et Epibac par exemple, pour la surveillance respectivement des syndrômes grippaux et des infections à pneumocoque notamment. Les observatoires régionaux du pneumocoque aident également à suivre la progression de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques et l'évolution des sérotypes. Des méthodes statistiques quantitatives sont généralement utilisées pour analyser ces données et explorer les associations entre pathogènes. Je liste ci-dessous les méthodes les plus couramment rencontrées dans la littérature.

3.1 Corrélation

Le calcul d'un coefficient de corrélation permet d'étudier la présence et la force d'un lien entre deux variables. Les définitions les plus souvent utilisées en épidémiologie sont détaillées ci-dessous.

3.1.1 Coefficient de corrélation de Pearson

Il mesure la corrélation linéaire entre deux variables aléatoires X et Y de variances finies. Pour une population, l'expression de ce coefficient est la suivante :

$$\rho_{X,Y} = \frac{\text{cov}(X,Y)}{\sigma_X \sigma_Y} \quad (3.1)$$

où $\text{cov}(X,Y)$ est la covariance de X et Y et σ_i l'écart-type de i .

3.1.2 Coefficient de corrélation de Spearman

Il quantifie un lien monotone entre deux variables aléatoires (et non uniquement linéaire comme la corrélation de Pearson). Ce coefficient de corrélation est défini comme le coefficient de corrélation de Pearson entre les rangs des observations de deux variables aléatoires X et Y , ces rangs sont notés rg_X et rg_Y , et non pas directement entre les observations de ces variables. Pour une population, l'expression de ce coefficient est la suivante :

$$r_S = \rho_{rg_X, rg_Y} = \frac{\text{cov}(rg_X, rg_Y)}{\sigma_{rg_X} \sigma_{rg_Y}} \quad (3.2)$$

3.2 Régression

3.2.1 Modèle général

La régression permet d'analyser la relation f qui peut exister entre une variable « expliquée » Y et une ou plusieurs autres variables « explicatives » X à travers des paramètres inconnus β :

$$Y = f(X, \beta) + \epsilon \quad (3.3)$$

Les paramètres β peuvent être estimés par différentes méthodes. Dans un cadre d'inférence classique, les plus courantes sont la méthode des moindres carrés et celle du maximum de vraisemblance.

On définit également la variable \hat{Y} des estimations de Y selon le modèle de régression, de même que les résidus (ou erreurs) $\epsilon = Y - \hat{Y}$, qui représentent la différence entre les valeurs observées de Y et les valeurs estimées \hat{Y} .

3.2.2 Hypothèses d'application

Certaines hypothèses doivent être remplies avant de pouvoir employer un modèle de régression :

- non colinéarité des variables explicatives ;
- indépendance des erreurs ;
- absence de corrélation entre les variables explicatives et les erreurs ;
- constance de la variance des erreurs sur l'ensemble des observations.

3.2.3 Exemples

Il existe différents modèles de régression, selon la nature des variables étudiées et celle du lien supposé entre elles. Les plus utilisés dans le cas de l'étude des interactions entre pathogènes sont la régression linéaire, la régression de Poisson et la régression binomiale négative.

3.3 Modèles mécanistiques

La modélisation mathématique est également souvent utilisée pour l'exploration d'hypothèses d'interaction entre pathogènes. Que ce soit pour pallier l'absence de données concernant certains pathogènes ou pour tester différentes hypothèses sur les mécanismes biologiques en jeu lors de potentielles interactions par exemple, l'élaboration de modèles mathématiques peut être d'une grande aide.

En particulier, un intérêt de la modélisation mathématique est qu'elle permet de prendre en compte le caractère dynamique de la transmission des pathogènes, ce qui n'est pas possible avec les méthodes de corrélation ou régression présentées précédemment. Différentes échelles peuvent également être examinées facilement selon les besoins : au niveau cellulaire, au niveau de l'hôte, au niveau de la population, etc.

3.3.1 Modèles intra-hôtes

Définition

Les modèles intra-hôtes représentent les pathogènes à l'échelle cellulaire, à l'intérieur de l'hôte. Ce sont en général des modèles compartimentaux basés sur des systèmes d'équations différentielles ordinaires.

Dans le cas de l'étude des interactions ils permettent de réaliser plusieurs objectifs : caractériser et quantifier des phénomènes biologiques connus, observés sur des modèles animaux par exemple [36, 37, 53], ou alors tester de nouvelles hypothèses sur les mécanismes pouvant mener à l'interaction et les comparer les unes aux autres [54, 55].

Exemple du modèle de Smith *et al.*

Smith *et al.* [54] ont par exemple développé un modèle cinétique de co-infection de la grippe et du pneumocoque, avec plusieurs hypothèses d'interaction entre les deux pathogènes, dont la figure 3.1 page 18 propose une représentation schématique. Le système d'équations correspondant à ce modèle est également détaillé ici.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dT}{dt} = -\beta TV \\ \frac{dI_1}{dt} = \beta TV - kI_1 - \mu I_1 P \\ \frac{dI_2}{dt} = kI_1 - \delta I_2 - \mu I_2 P \\ \frac{dV}{dt} = pI_2(1 + aP^z) - cV \\ \frac{dP}{dt} = rP \left(1 - \frac{P}{K_P(1 + \psi V)} \right) - \gamma_{MA} f(P, M_A^*) M_A^* P \left(1 - \phi \frac{V}{K_{PV} + V} \right) \end{array} \right. \quad (3.4)$$

Dans ce modèle la population est répartie en cinq compartiments : les cellules épithéliales sensibles T , deux types de cellules infectées : I_1 pour les cellules nouvellement infectées qui sont dans une phase « d'éclipse » et ne produisent pas encore de virions et I_2 pour les cellules infectées qui produisent des virions, les virus libres V et les bactéries P .

Les paramètres relatifs au virus de la grippe sont β l'infectiosité du virus, $1/k$ la durée de la phase d'éclipse, $1/\delta$ la durée de vie des cellules infectées, p le taux de production du virus et $1/c$ la durée de vie du virus.

Les paramètres relatifs au pneumocoque sont $1/r$ le taux de croissance de la bactérie, K_P la concentration maximale de bactérie dans les tissus, γ_{MA} le taux de phagocytose, M_A^* l'état

pour inclure un second pathogène. Un tel modèle est schématisé sur la figure 3.2 et le système d'équations correspondant est détaillé ci-après.

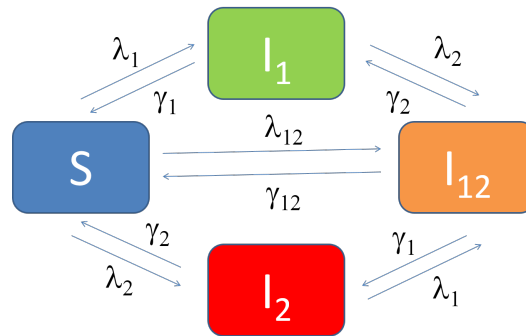


FIGURE 3.2 – Schéma d'un modèle compartimental de co-infection par deux pathogènes 1 et 2. Les compartiments S , I_1 , I_2 et I_{12} correspondent respectivement aux individus sensibles aux deux pathogènes, infectés par le pathogène 1, infectés par le pathogène 2 et infectés par les deux pathogènes.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_{12})S + \gamma_1 I_1 + \gamma_2 I_2 + \gamma_{12} I_{12} \\ \frac{dI_1}{dt} = \lambda_1 S - (\lambda_2 + \gamma_1) I_1 + \gamma_2 I_{12} \\ \frac{dI_2}{dt} = \lambda_2 S - (\lambda_1 + \gamma_2) I_2 + \gamma_1 I_{12} \\ \frac{dI_{12}}{dt} = \lambda_{12} S + \lambda_2 I_1 + \lambda_1 I_2 - (\gamma_1 + \gamma_2 + \gamma_{12}) I_{12} \end{array} \right. \quad (3.5)$$

Dans ce modèle la population est répartie en quatre compartiments : les individus sensibles (S), les individus infectés par une seule souche (I_1 et I_2) et les individus infectés par les deux souches (I_{12}). λ_i représente la force d'infection et γ_i le taux de guérison, pour $i \in \{1, 2, 12\}$.

Chapitre

4

Problématique de la thèse

Le succès épidémique de pathogènes chez l'homme provient d'une combinaison de phénomènes complexes se déroulant à différentes échelles : microbiologique (évolution génétique, compétition, synergie), individuelle (acquisition, exposition médicamenteuse) et enfin populationnelle (transmission). La modélisation mathématique, en permettant une approche globale sur différentes échelles qui prend en compte les phénomènes dynamiques en jeu lors de la colonisation et de l'infection de l'homme, permet ainsi de fournir des prédictions.

De plus en plus d'études s'intéressent au rôle des interactions entre pathogènes au niveau des voies respiratoires humaines. Plusieurs hypothèses sur les mécanismes biologiques régissant ces interactions existent dans la littérature et suggèrent que les pathogènes en interaction pourraient modifier les dynamiques de transmission dans la population, altérant ainsi leur impact en termes de santé publique. L'association entre le virus de la grippe et les infections bactériennes a par exemple été largement étudiée et quantifiée, avec des valeurs d'association allant de faibles à très élevées [60–62].

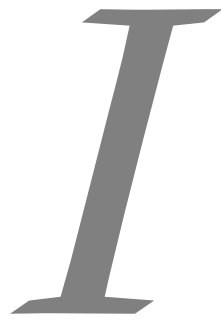
La variabilité de ces résultats alimente la controverse concernant ces interactions, notamment quant à leur quantification sur un plan épidémiologique. C'est pourtant à cette échelle qu'il serait possible de détecter un effet sur la transmissibilité de la bactérie et/ou un risque accru de développer une infection.

L'objectif de cette thèse est d'étudier les interactions des pathogènes des voies respiratoires par l'application de méthodes d'analyse statistique et de modélisation mathématique afin de répondre aux questions suivantes : comment formaliser les mécanismes sous-jacents à ces interactions, quel est leur effet sur la propagation des pathogènes et comment est-il possible de les détecter ?

Tout d'abord, je présente dans la partie I le nouveau modèle de simulation de la propagation de deux pathogènes en interaction que j'ai conçu et développé. À partir d'une étude de simulation appliquant le modèle à la grippe et au pneumocoque, j'ai étudié l'effet de différents scénarios d'interaction entre ces deux pathogènes sur le nombre d'infections à pneumocoque causées par l'interaction avec la grippe.

Dans un deuxième temps, j'ai effectué un travail méthodologique dans lequel je compare la capacité de différentes méthodes d'analyse statistique à détecter une association entre la grippe et les infections à pneumocoque à partir de données d'incidence. Ce travail est présenté dans la partie II.

Enfin, nous avons proposé avec Matthieu Domenech de Cellès une nouvelle méthode d'étude des interactions entre pathogènes, entre les modèles dynamiques et les modèles statistiques. Cette méthode est basée sur l'analyse de la saisonnalité des séries d'incidence de chacun des pathogènes et est présentée dans la partie III.



**Modélisation des interactions
de la grippe au niveau individuel**

Chapitre

5

Introduction

Ce travail a donné lieu à une publication dans le journal « BMC Infectious Diseases » [63], qui est reproduite en annexe A.1 page 133.

5.1 Les interactions de la grippe

Le virus de la grippe infecte les voies respiratoires de l'homme où il cohabite avec de nombreuses autres espèces, bactériennes ou virales. Les interactions entre plusieurs de ces espèces peuplant le tractus respiratoire humain ont été étudiées selon différentes perspectives au cours des dernières années : biologique, clinique ou épidémiologique [7, 64, 65]. Trois revues en particulier récapitulent les différentes hypothèses d'interactions entre le virus de la grippe et d'autres pathogènes [7, 66, 67].

5.1.1 Interactions avec des bactéries

Les bactéries les plus souvent citées et étudiées comme candidates à une interaction avec la grippe sont *Streptococcus pneumoniae* (cf section 1.2.1 page 6), *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*. Les mécanismes biologiques avancés pour de telles interactions sont notamment une augmentation de l'adhérence des bactéries dans le nasopharynx [22, 23], une diminution de la capacité à éliminer les bactéries naturellement [68], une plus grande sévérité de l'infection bactérienne [69] ou encore une réponse antibactérienne naturelle moins efficace [7, 66].

L'infection par la grippe modifierait donc la densité et la durée de portage des bactéries, altérant ainsi leurs dynamiques d'acquisition et de transmission, ainsi que la sensibilité de l'hôte au développement d'une infection bactérienne et la sévérité de l'infection.

5.1.2 Interactions avec d'autres virus

En ce qui concerne les potentielles interactions de la grippe avec d'autres virus respiratoires, des études ont montré qu'une infection par un premier virus pourrait entraîner un phénomène d'immunité croisée, protégeant dans une certaine mesure l'hôte contre des infections subséquentes [70, 71]. Dans le cas de co-infections par des virus tels que le rhinovirus ou les virus parainfluenza, la plupart des études relèvent un lien synergique avec la grippe, la sévérité de la maladie étant amplifiée par la présence de plusieurs virus [72–74].

Concernant le VRS, l'hypothèse dominante est l'existence d'une compétition avec la grippe [75]. Cependant les résultats obtenus lors de l'investigation de cette hypothèse sont variables. Le plupart du temps un effet synergique de la présence des deux virus est constaté [76, 77], mais parfois aucun effet sur la sévérité des infections ne semble provenir de la co-infection [74], ou au contraire un effet antagoniste, la présence des deux virus donnant lieu à des infections moins sévères que s'ils avaient été seuls [78].

Il existe également des interactions à l'intérieur de la famille des virus grippaux : les mécanismes d'immunité aux différents types ou sous-types de virus de la grippe étant très similaires, il peut exister une compétition entre eux [79, 80].

5.2 Limites des modèles actuels

La plupart des modèles utilisés pour l'étude de l'épidémiologie et de la transmission des maladies infectieuses sont des modèles compartimentaux, qui formalisent la transmission d'un pathogène donné sans prendre en compte les autres micro-organismes également présents au sein de l'hôte ou de la population. Dans ces modèles, le pathogène d'intérêt circule dans la population de manière totalement indépendante [81–83]. Cette approche a souvent été utilisée afin d'explorer les différentes hypothèses biologiques sur les interactions entre pathogènes ainsi que leurs implications en termes de santé publique [56, 57, 84]. Cependant, ce type de modèle devient rapidement très complexe lorsqu'il s'agit de modéliser précisément des phénomènes se produisant au niveau individuel.

Des modèles agents de la transmission et de l'évolution de la grippe dans une population ont également été développés [85–88] mais aucun, à notre connaissance, ne prend en compte les interactions de la grippe avec d'autres pathogènes.

5.3 Objectif de l'étude

Les modèles agents, ou individus centrés, sont particulièrement adaptés lorsqu'il s'agit de décrire des phénomènes complexes au niveau individuel. En effet, les processus sont définis au niveau de l'individu à travers des règles de comportement et non plus à travers des équations différentielles à l'échelle de la population. L'histoire naturelle de chaque pathogène peut donc être décrite très précisément au niveau de l'hôte, de même que des phénomènes inter- et intra-hôtes tels que des interactions entre les pathogènes par exemple.

L'objectif de ce premier travail était de développer un modèle agent stochastique afin de simuler la co-circulation de la grippe et d'un second pathogène en interaction dans une population. Ce modèle de simulation a permis d'étudier différentes hypothèses mécanistiques des interactions de la grippe, ainsi que leurs effets au niveau populationnel.

Chapitre

6

Le modèle SimFI

Le modèle de simulation SimFI (pour « Simulator of Flu in Interaction ») est un modèle agent, ce qui signifie que les processus décrits par le modèle sont définis au niveau individuel, tandis que les observations sont faites au niveau populationnel par l'analyse de la dynamique globale qui se dégage de l'exécution du modèle. Pour plus d'informations sur les modèles agents voir la section 2.2.2 page 12.

Le logiciel NetLogo a été utilisé pour le développement de ce modèle [89] <https://ccl.northwestern.edu/netlogo/>.

Le code de SimFI est disponible en libre accès à l'adresse <http://b2phi.inserm.fr/#/resources/71/NetLogo-SimFI-model>

6.1 Description selon le protocole ODD de Grimm *et al.*

Grimm *et al.* [90] ont proposé un protocole standardisé afin d'aider à la description des modèles agents, généralement plus difficiles à exposer que des modèles analytiques. En fournissant un cadre d'éléments bien définis groupés en trois catégories (« Overview », « Design concepts » et « Details », ou ODD), ils simplifient à la fois l'exposé du concepteur et la compréhension du lecteur.

6.1.1 Vue d'ensemble

But

L'objectif de SimFI est de simuler stochastiquement la co-circulation du virus de la grippe et d'un second pathogène, en interaction dans une population humaine virtuelle. Le choix du second pathogène est laissé à l'utilisateur.

Deux versions de SimFI existent : l'une pour un second pathogène de type épidémique (*i.e.* causant une épidémie annuelle mais absent le reste de l'année), l'autre pour un pathogène de type endémique (*i.e.* présent dans la population tout au long de l'année).

Structure

Variables d'état Un ensemble de variables caractérise chacun des individus composant la population virtuelle décrite dans le modèle. Ces variables sont utilisées par les différents processus qui se succèdent au cours de chaque pas de temps. Elles sont regroupées au sein du tableau 6.1.

TABLE 6.1 – Variables caractérisant chaque individu au sein du modèle.

Variable	Type	Actualisation
Âge	Nombre en jours	À chaque pas de temps
Concernant la grippe		
Sensible	Booléen	Au changement d'état
Contagieux	Booléen	Au changement d'état
Immunisé	Booléen	Au changement d'état
Temps passé en période d'incubation	Nombre en jours	À chaque pas de temps
Durée totale de la période d'incubation	Nombre en jours tiré dans $\Gamma\left(k = \frac{2^2}{0,1}; \theta = \frac{0,1}{2}\right)$, moyenne [91, 92], variance arbitraire	À chaque nouvelle infection
Temps passé en période symptomatique	Nombre en jours	À chaque pas de temps
Durée totale de la période symptomatique	Nombre en jours tiré dans $\Gamma\left(k = \frac{4^2}{1}; \theta = \frac{1}{4}\right)$, moyenne [83, 84, 92, 93], variance arbitraire	À chaque nouvelle infection
Concernant le second pathogène		
Sensible	Booléen	Au changement d'état
Infecté	Booléen	Au changement d'état
Contagieux	Booléen	Au changement d'état
Immunisé	Booléen	Au changement d'état
Temps passé en période asymptotique	Nombre en jours	À chaque pas de temps
Durée totale de la période asymptotique	Nombre en jours tiré dans $\Gamma\left(k = \frac{21^2}{25}; \theta = \frac{25}{21}\right)$ [13, 94]	À chaque nouvelle contamination
Temps passé en période symptomatique	Nombre en jours	À chaque pas de temps
Durée totale de la période symptomatique	Nombre en jours tiré dans $\Gamma\left(k = \frac{12^2}{16}; \theta = \frac{16}{12}\right)$ [95]	À chaque nouvelle infection
Temps passé en étant immunisé	Nombre en jours	À chaque pas de temps

Variables globales Le modèle contient également un certain nombre de variables globales, valables pour tous les individus pour la durée de la simulation. Elles sont regroupées dans le tableau 6.2.

TABLE 6.2 – Variables globales du modèle et leurs valeurs par défaut.

Variable	Valeur par défaut	Justification
Taille de la population	100 000 individus	Temps de calcul
Espérance de vie	80 ans	[96]
Nombre moyen de contacts par jour	13	[97, 98]
Distance maximale de déplacement	10 éléments de maillage	Fixée empiriquement
Paramètre d'interaction sur l'acquisition	1	À faire varier
Paramètre d'interaction sur la transmission	1	À faire varier
Concernant la grippe		
Taux de transmission	$\mathcal{N}(\mu = 0,033; \sigma = \frac{\mu}{30})$ par contact-jour	Moyenne calibrée [99], variance fixée
Date d'importation de la grippe chaque année	$\Gamma(k = \frac{71^2}{28}; \theta = \frac{28}{71})$	Idem
Probabilité que le cas soit rapporté	20%	Calibrée
Proportion initiale d'individus immunisés chaque année	23%	Idem
Période pendant laquelle un individu est contagieux	[incubation+1 jour ; symptômes+2 jours]	[84, 91, 92]
Concernant le second pathogène		
Taux d'infection (passage d'asymptomatique à symptomatique)	$4,2 \times 10^{-5}$ par jour	Calibré [95]
Probabilité qu'un cas symptomatique soit rapporté	100%	Arbitraire
Période pendant laquelle un individu est contagieux	[jour 0 ; symptômes+2 jours]	[100–102]
Immunité après contamination par le second pathogène	Faux	Arbitraire, pas d'immunité
Durée de l'immunité	300 jours	Arbitraire, pas d'immunité
Spécifiques à un second pathogène endémique		
Taux de portage du pathogène dans la population	20%	[100–102]
Paramètre d'interaction sur la pathogénicité	1	À faire varier
Spécifiques à un second pathogène épidémique		
Début de l'épidémie	$U(30; 60)$ jours après le début de l'épidémie de grippe	À adapter au pathogène
Nombre de cas importés au début de l'épidémie	$U(20; 30)$	Idem
Proportion initiale d'individus immunisés chaque année	25%	Idem
Paramètre d'interaction sur l'immunité croisée	1	À faire varier

Échelles Le pas de temps du modèle est le jour, les valeurs par défaut des paramètres correspondent donc à des durées en jour. L'utilisateur peut cependant décider d'utiliser un pas de temps différent (la semaine ou le mois par exemple), il suffira alors d'adapter les valeurs des paramètres à l'unité choisie. Il est considéré dans ce modèle qu'une année de simulation dure 364 jours et le modèle est paramétré de telle sorte que le jour 1 soit le 1^{er} octobre.

Le modèle est spatialement explicite afin de permettre aux individus de se déplacer dans l'espace de la simulation et d'entrer en contact avec des personnes différentes chaque jour, condition nécessaire aux processus de transmission des deux pathogènes. L'espace de simulation est un maillage en forme de tore. Deux individus sont considérés comme étant en contact s'ils se trouvent sur le même élément du maillage à un moment donné. La dimension des éléments du maillage, et donc celle de l'espace, est définie de manière à obtenir en moyenne 14 individus par élément à chaque pas de temps. Ceci permet d'obtenir une moyenne de 13 contacts par individu et par jour, valeur observée par l'étude « Polymod » sur le nombre de contacts journaliers dans différents pays européens et par l'étude équivalente « French Connection » en France [97, 98]. Chaque jour les individus se déplacent dans une direction aléatoire, d'un nombre d'éléments aléatoire entre 1 et 10.

Processus et déroulement

À chaque pas de temps les processus suivants sont exécutés dans cet ordre, les plus complexes sont détaillés ci-dessous :

1. Remise à zéro des compteurs d'incidence pour les deux pathogènes
2. Préparation de l'épidémie de grippe
3. Transmission de la grippe
4. Transmission du second pathogène
5. Création de nouveaux individus
6. Vieillesse des individus
7. Mise à jour des états liés à la grippe
8. Mise à jour des états liés au second pathogène
9. Mise à jour des compteurs de durée de chacun des états liés aux pathogènes
10. Déplacement des individus dans l'espace de simulation

2. Préparation de l'épidémie de grippe Ce processus est exécuté deux fois chaque année. Le premier jour de chaque nouvelle année de simulation, le jour d'importation des premiers cas de grippe est tiré aléatoirement dans une loi Gamma $\Gamma\left(k = \frac{71^2}{28}; \theta = \frac{28}{71}\right)$, le taux de transmission de la grippe est tiré aléatoirement dans une loi normale $\mathcal{N}\left(\mu = 0,033; \sigma = \frac{\mu}{30}\right)$, enfin une partie de la population est immunisée contre la grippe de cette année là (23%). Au jour d'importation des premiers cas, un nombre aléatoire d'individus (entre 20 et 30) entre en phase d'incubation de la grippe.

3-4. Transmission des pathogènes C'est au cours de cette étape que l'interaction entre les deux pathogènes entre en jeu. Selon l'état infectieux des individus en contact pour chacun des deux pathogènes, la probabilité de transmission d'un pathogène sera différente. Le calcul de la probabilité de transmission est fait selon le schéma de la figure 6.1. Les différents mécanismes d'interaction sont expliqués plus en détail à la section 6.1.2 page 34.

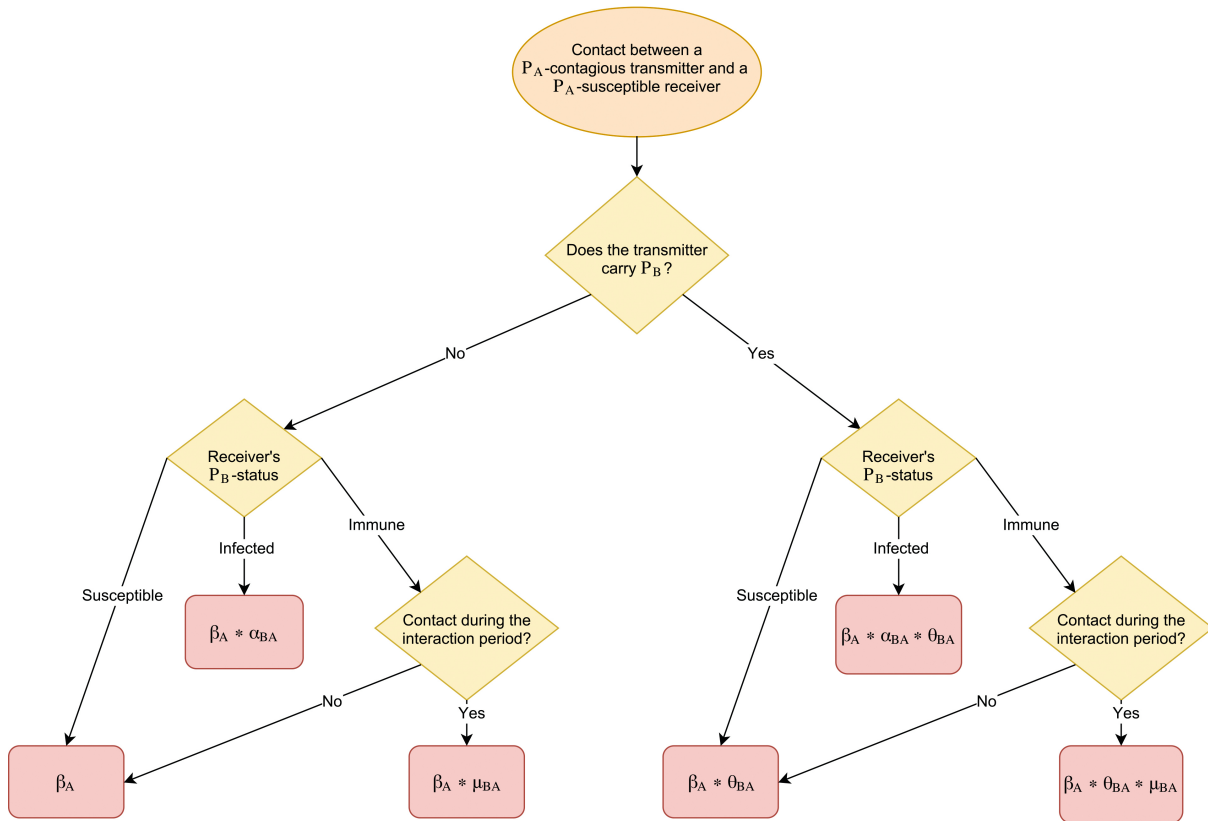


FIGURE 6.1 – Calcul de la probabilité d'acquisition d'un pathogène P_A selon l'état infectieux des deux individus en contact. La probabilité de transmission β_A du pathogène P_A peut être modifiée par les différents mécanismes d'interaction entre les pathogènes, selon l'état infectieux des deux individus en contact. α_{BA} est le paramètre correspondant à l'interaction causée par P_B et affectant l'acquisition de P_A , θ_{BA} est le paramètre de l'interaction modifiant la transmission de P_A et μ_{BA} est le paramètre de l'interaction agissant sur l'immunité croisée.

5-6. Création et vieillissement des individus De nouveaux individus sont créés aléatoirement de manière à garder un nombre d'individus stable dans la population. Chaque individu vieillit d'un jour à chaque pas de temps et meurt lorsqu'il atteint un nombre de jours correspondant à 80 ans.

7-8-9. Mise à jour des états infectieux Les différents états infectieux de chacun des deux pathogènes ont des durées définies par l'utilisateur comme résumé dans le tableau 6.2 page 31. La mise à jour des compteurs de durée et les changements d'états interviennent au cours de cette étape. La figure 6.2 page 34 représente schématiquement l'histoire naturelle des deux pathogènes.

Nota Bene : Mise à jour synchrone des états infectieux L'ordre dans lequel les processus sont exécutés n'a pas d'incidence, la mise à jour des états infectieux des individus est faite de manière synchrone une fois par pas de temps.

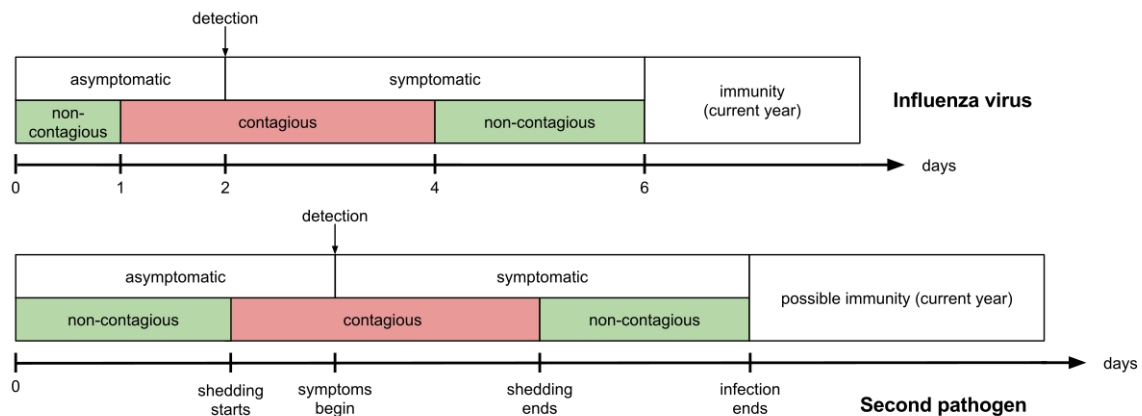


FIGURE 6.2 – Histoires naturelles des deux pathogènes simulés. Statut clinique (rectangles blancs) et statut infectieux (vert pour non contagieux, rouge pour contagieux) pour la grippe (en haut) et pour le second pathogène (en bas).

6.1.2 Conception

Émergence

Les valeurs par défaut des paramètres concernant la grippe ont été choisies pour d'une part représenter l'histoire naturelle de la grippe en ce qui concerne la durée des états et d'autre part obtenir des données d'incidence semblables aux données françaises sur les syndrômes grippaux du réseau Sentinelles [99].

Interactions

Plusieurs mécanismes d'interaction agissant sur les dynamiques d'infection des pathogènes ont été implémentés dans le modèle. Ils sont issus d'une étude de la littérature sur les interactions concernant les virus de la grippe et les mécanismes biologiques sous-jacents [7,21–23]. À partir de ces mécanismes biologiques, des mécanismes macroscopiques (au niveau individuel) ont été définis pour le modèle. Ils interviennent sous la forme de paramètres multiplicatifs modifiant les probabilités de transmission (β) ou d'infection (p) des pathogènes. Les différentes modifications des probabilités de transmission sont schématisées dans la figure 6.1 page 33.

Interaction portant sur l'acquisition Représenté par le paramètre α , ce mécanisme modifie la probabilité qu'un individu a d'acquérir le second pathogène lorsqu'il est déjà infecté par le premier pathogène.

Interaction portant sur la transmission Représenté par le paramètre θ , ce mécanisme modifie la probabilité de transmission d'un pathogène à un individu sensible par un individu déjà infecté par les deux pathogènes.

Interaction portant sur l'immunité croisée Représenté par le paramètre μ , ce mécanisme est seulement observé dans le cas de la co-circulation de deux virus dans une population (cas d'un second pathogène épidémique). Il modifie la probabilité d'acquisition d'un pathogène pour

un individu qui est immunisé contre l'autre pathogène. Il a été suggéré que ce mécanisme pouvait avoir une durée limitée dans le temps (seulement durant la première semaine d'immunité par exemple), un paramètre permet donc de contrôler cette caractéristique dans le modèle.

Interaction portant sur la pathogénicité Représenté par le paramètre π , ce mécanisme est seulement proposé dans le cas de la co-circulation d'un pathogène épidémique avec un pathogène endémique. Il modifie la probabilité de développer une infection due au pathogène endémique pour un individu porteur des deux pathogènes.

Pour tous ces mécanismes d'interaction, lorsque le paramètre d'interaction est supérieur à 1, le risque d'acquérir un second pathogène, de le transmettre ou de développer une infection est plus grand pour les individus déjà infectés par un premier pathogène. Lorsque le paramètre d'interaction est inférieur à 1 ce risque est plus faible et lorsque le paramètre est égal à 1 la probabilité reste inchangée, de sorte que le mécanisme d'interaction ne s'enclenche pas.

Les interactions concernant l'acquisition, la transmission et l'immunité croisée peuvent représenter soit un effet de la grippe sur l'épidémiologie du second pathogène, soit l'inverse. Il existe donc deux paramètres d'interaction pour chacun de ces mécanismes, qui peuvent être activés ou non de manière indépendante. En ce qui concerne l'interaction sur la pathogénicité, seul un effet potentiel de la grippe sur le pathogène endémique a été décrit, il n'y a donc qu'un seul paramètre pour ce mécanisme.

Stochasticité

Le modèle est stochastique, toutes les durées des états infectieux pour les deux pathogènes sont tirées aléatoirement pour chaque individu, les probabilités de transmission sont également aléatoires. Voir les tableaux 6.1 et 6.2 pages 30 et 31 pour des détails sur les distributions.

Observations

Le logiciel NetLogo propose différentes solutions de visualisation en temps réel des individus selon leurs caractéristiques, comme des graphes ou des moniteurs. Cependant, ce qui est enregistré par défaut dans SimFI est le nombre de nouveaux cas, c'est-à-dire l'incidence des cas de grippe, des cas de contamination par le second pathogène et des cas d'infection par le second pathogène. Il est très facile de rajouter des graphes ou moniteurs supplémentaires dans l'interface de NetLogo si les besoins de l'utilisateur sont différents.

6.1.3 Détails

Initialisation

Lors de l'initialisation de la simulation, l'espace de simulation est tout d'abord mis en place. Toutes les sorties, les graphes, le maillage et les individus résiduels d'une précédente simulation sont éliminés. Les paramètres globaux sont ensuite initialisés, puis les individus sont créés et le compteur des pas de temps mis à zéro.

Chaque individu est initialement sensible aux deux pathogènes et son âge ainsi que sa position spatiale sont tirés aléatoirement. Dans le cas d'un second pathogène endémique, une portion de la population est choisie aléatoirement pour devenir porteuse du second pathogène.

Entrées

Un certain nombre de paramètres doivent être spécifiés par l'utilisateur, ils sont récapitulés ci-dessous.

En **noir** les paramètres concernant tous les pathogènes (grippe, second pathogène endémique, second pathogène épidémique); en **rouge** ceux concernant les pathogènes épidémiques; en **bleu** ceux concernant le second pathogène (endémique ou épidémique); en **vert** ceux concernant le second pathogène endémique; enfin en **violet** ceux concernant le second pathogène épidémique.

Initialisation

- Taille de la population
- Proportion d'individus immunisés au virus de l'année qui débute
- Proportion d'individus porteurs du pathogène

Histoire naturelle des pathogènes

- Probabilité de transmission moyenne
- Probabilité qu'un cas soit rapporté
- Durée moyenne de la période asymptomatique
- L'individu est-il contagieux pendant la période asymptomatique ?
- Début de la période contagieuse (tant de jours après le début de la période asymptomatique)
- L'individu est-il contagieux pendant la période symptomatique ?
- Fin de la période contagieuse (tant de jours après le début de la période symptomatique)
- Probabilité de développer des symptômes (de faire une infection lorsque l'individu est porteur du pathogène)
- Durée moyenne de la période sympto-

matique

- Y a-t-il une immunité après contamination par le second pathogène ?
- Durée de l'immunité au second pathogène

Début de l'épidémie du second pathogène

- Durée minimale entre le début de l'épidémie de grippe et le début de l'épidémie du second pathogène
- Durée maximale entre le début de l'épidémie de grippe et le début de l'épidémie du second pathogène
- Nombre de cas minimal lors de l'importation du second pathogène
- Nombre de cas maximal lors de l'importation du second pathogène

Interactions

- Interaction sur l'acquisition $\times 2$
- Interaction sur la transmission $\times 2$
- Interaction sur la pathogénicité
- Interaction sur l'immunité croisée $\times 2$
- Durée de l'interaction sur l'immunité croisée $\times 2$

6.2 Le logiciel NetLogo

Le logiciel NetLogo offre un environnement de modélisation individu-centrée et de simulation de ces modèles. Il est très facile d'utilisation et dispose d'une bibliothèque de modèles bien fournie dans différents domaines. Le langage utilisé dans NetLogo est un langage de haut niveau adapté du Logo, de nombreux mot-clés et fonctions primaires existent et sont directement disponibles pour une utilisation facilitée.

Des agents sont définis (par exemple ici tous les agents sont des humains) et des caractéristiques leur sont attribuées (état infectieux par rapport aux deux pathogènes entre autres dans notre cas). Les procédures (ou fonctions) qui doivent être exécutées à chaque pas de

temps par les agents sont également définies. La gestion des tâches et du temps est effectuée directement par le logiciel, ce qui permet d'optimiser la simulation du modèle.

6.2.1 Interface graphique

L'interface graphique se compose de trois onglets principaux (voir l'annexe A.2 page 146 pour des visuels de l'interface).

Onglet interface L'interface elle-même comporte les différents boutons grâce auxquels l'utilisateur peut rentrer les valeurs de paramètres qui lui sont demandées, initialiser la simulation, la démarrer et l'arrêter. C'est aussi dans cet espace que peuvent être ajoutés différents moyens de visualisation de la simulation en temps réel (graphes, moniteurs, etc.).

Onglet information Une description du modèle est fournie dans cet onglet pour permettre la compréhension et l'utilisation du modèle ainsi que de ses variables et processus.

Onglet code Cet onglet comporte tout le code du modèle, dans le langage haut niveau NetLogo.

6.2.2 Utilisation du modèle SimFI

L'utilisateur n'a besoin que de l'onglet interface de NetLogo pour faire fonctionner le modèle et tester différentes valeurs de paramètres.

Les paramètres de la grippe sont modifiables, mais les faire varier entraîne une modification du pathogène en jeu, qui ne sera alors plus la grippe. Les valeurs par défaut permettent de reproduire les données de syndrômes grippaux en France [99]. Les paramètres du second pathogène dans le cas endémique représentent la circulation du pneumocoque en France, les infections étant calibrées pour représenter l'incidence des pneumonies à pneumocoque en France [95]. Dans le cas d'un second pathogène épidémique, les valeurs par défaut n'ont pas été calibrées et ne représentent donc aucun pathogène spécifique, elles permettent seulement d'observer une épidémie.

Si l'utilisateur souhaite modifier plus de paramètres que ceux présents sur l'onglet interface, il faut modifier directement le code du modèle.

6.3 Exemple d'application : l'interaction entre la grippe et le pneumocoque

Afin d'appliquer le modèle SimFI à un exemple concret, celui-ci a été calibré pour représenter la co-circulation de la grippe et de la bactérie *Streptococcus pneumoniae*, ou pneumocoque. Des interactions entre ces deux pathogènes sont en effet souvent suggérées dans la littérature, voir la section 1.2.1 page 6 pour plus de détails.

6.3.1 Calibrer SimFI pour le pneumocoque

Histoire naturelle du pneumocoque

Le pneumocoque est une bactérie qui colonise le nasopharynx humain, principalement de manière asymptomatique, mais qui peut parfois conduire à des infections plus ou moins sévères (voir la section 1.1.4 page 6).

La période asymptomatique définie dans le modèle correspond à la colonisation par la bactérie et peut durer jusqu'à trois semaines en moyenne [13,94] avant que la bactérie soit naturellement éliminée. Pendant cette période de colonisation, l'individu peut transmettre le pneumocoque lors de ses contacts avec des individus sensibles et est lui-même susceptible de développer une infection, qui correspond ici à une pneumonie à pneumocoque. La durée de l'infection (*i.e.* de la période symptomatique) est de 12 jours en moyenne [95]. L'individu est considéré comme contagieux durant les deux premiers jours, puis supposé isolé du fait de la sévérité des symptômes. Il n'est donc plus en mesure de transmettre la bactérie. Dans le modèle les cas d'infection sont toujours rapportés et il n'existe pas de mémoire immunitaire. Le taux de portage de la bactérie est défini à 20% [100–102] et la probabilité de développer une infection est calibrée afin d'obtenir une moyenne de 220 cas par an [103].

Les valeurs des paramètres définissant l'histoire naturelle du pneumocoque sont données dans le tableau 6.1 page 30. Cette histoire naturelle est également schématisée sur la figure 6.3.

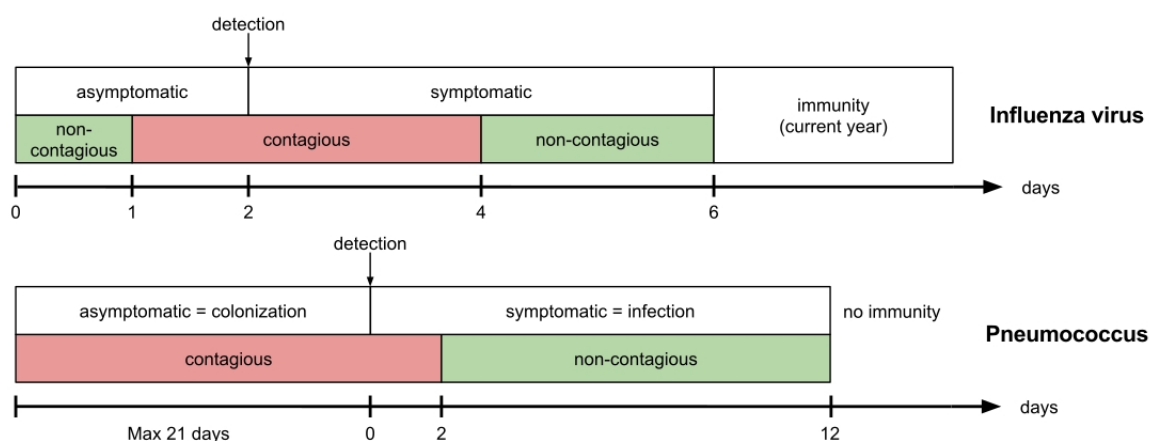


FIGURE 6.3 – Histoires naturelles de la grippe et du pneumocoque. Statut clinique (rectangles blancs) et statut infectieux (vert pour non contagieux, rouge pour contagieux) pour la grippe (en haut) et pour le pneumocoque (en bas).

Saisonnalité

L'incidence des infections à pneumocoque présente une saisonnalité [104,105], avec une hausse du nombre de cas d'infections pendant la saison hivernale par rapport à la saison estivale. Pour plus de détails voir la section 14.1.2 de la partie III page 102.

Cette particularité a été intégrée dans SimFI par l'ajout d'une fonction seuil sur la probabilité de développer une infection pour les individus colonisés par la bactérie. Pendant la période du 1^{er} octobre au 30 avril, cette probabilité est celle définie par l'utilisateur ; mais pendant le

reste de l'année la probabilité de développer une infection est divisée par 4, ce qui correspond quantitativement au rapport observé dans les données de surveillance françaises [106].

Interactions avec la grippe

Parmi tous les mécanismes d'interaction qui sont proposés dans SimFI, tous ne s'appliquent pas au cas de l'interaction grippe-pneumocoque. Les mécanismes d'interaction supposés pour ces deux pathogènes sont uniquement dirigés de la grippe vers le pneumocoque et pourraient agir sur l'acquisition, la transmission ou la pathogénicité, ce qui laisse trois mécanismes à tester avec le simulateur. Voir la section 1.2.1 page 6 pour plus de détails sur les interactions entre la grippe et le pneumocoque. La figure 6.4 récapitule les différentes situations possibles et les probabilités de transmission correspondantes.

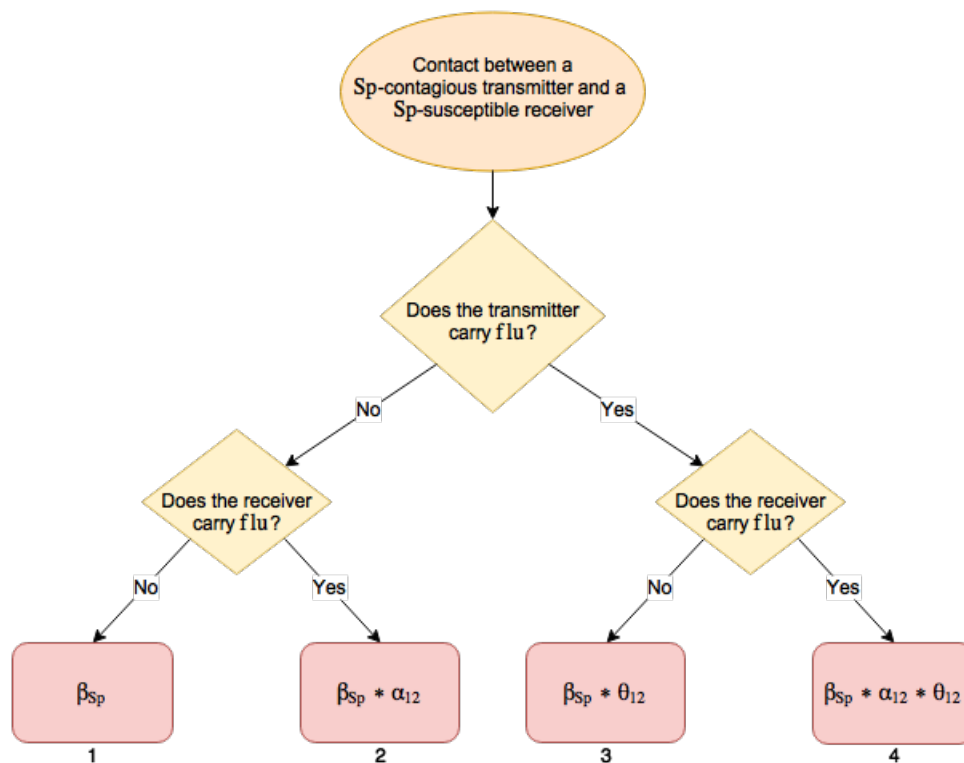


FIGURE 6.4 – Calcul de la probabilité d'acquisition du pneumocoque selon l'état infectieux des deux individus en contact. La probabilité de transmission β_{Sp} du pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae* ou *Sp* ici) peut être modifiée par les différents mécanismes d'interaction entre les pathogènes, selon l'état infectieux des deux individus en contact. α_{12} est le paramètre correspondant à l'interaction sur l'acquisition depuis la grippe vers le pneumocoque et θ_{12} est le paramètre de l'interaction sur la transmission.

6.3.2 Simulations

Afin de tester l'effet des différents mécanismes d'interaction supposés entre la grippe et le pneumocoque, une série de scénarios d'interaction a été simulée en faisant varier indépendamment la valeur de chacun des paramètres d'interaction : lorsqu'un paramètre d'interaction a une valeur différente de 1, tous les autres sont fixés à 1. Huit valeurs couvrant un large intervalle ont

été testées pour chacun des trois paramètres d'interaction : $\{1, 2, 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100\}$, la valeur 1 correspondant au scénario de référence pour lequel aucun mécanisme d'interaction n'est activé. Ceci constitue un ensemble de 25 scénarios de simulation, pour chacun desquels 1 000 années épidémiologiques ont été simulées avec SimFI (10 répétitions du modèle, chacune pendant 100 ans).

La version 5.2.1 du logiciel NetLogo a été utilisée et les simulations ont été réalisées sur le cluster TARS de l'Institut Pasteur Paris.

6.3.3 Évaluation du poids des infections à pneumocoque

L'application que nous avons choisie pour présenter les possibilités offertes par SimFI est l'évaluation du nombre de cas supplémentaires d'infection à pneumocoque causés par l'interaction grippe-pneumocoque.

La structure même d'un modèle agent permet de suivre l'évolution précise des individus au cours de la simulation. Dans le cas qui nous intéresse, les différents états infectieux et les chemins qui ont conduit à l'infection de chaque individu peuvent être enregistrés pendant la simulation pour chacun des deux pathogènes. Ainsi, le nombre exact d'infections à pneumocoque causées par l'interaction du pneumocoque avec la grippe peut être déterminé, ce qui n'est par exemple pas réalisable lors du recueil de données réelles.

Cas directs et indirects

Les mécanismes d'interaction agissant sur l'acquisition et la transmission interviennent pendant la période de colonisation par le pneumocoque, avant qu'une potentielle infection ait lieu. Pour ces deux mécanismes il y a donc des infections qui seront causées directement par l'interaction avec la grippe et d'autres qui ne seront dues qu'indirectement à cette interaction. En effet, si un individu acquiert le pneumocoque à travers les voies 2, 3 ou 4 de la figure 6.4 puis qu'il développe une infection, il s'agira d'un cas directement causé par l'interaction grippe-pneumocoque. Cependant si cet individu transmet le pneumocoque ainsi acquis et que c'est un second individu qui développe une infection, ce second individu sera considéré comme un cas indirect d'infection à pneumocoque.

Soit X_i le nombre total de cas d'infections à pneumocoque pour la répétition i du scénario considéré :

$$X_i = X_i^1 + X_i^2 + X_i^3 + X_i^4 \quad (6.1)$$

où X_i^n est le nombre de cas d'infections obtenus à travers la voie n de la figure 6.4 page 39.

Nota Bene Étant donné que le mécanisme sur la pathogénicité entre en jeu au moment de l'infection, la distinction entre cas direct ou indirect n'a pas lieu d'être, tous les cas sont directs d'après la définition précédente.

Calcul de l'excès de cas dus à la grippe

Le nombre de cas d'infection à pneumocoque en excès (*i.e.* causées par l'interaction avec la grippe) a été calculé pour chaque scénario comme étant la différence entre le nombre moyen de cas d'infection sur les 1 000 années simulées par scénario et le nombre moyen de cas d'infection du scénario de référence.

Excès global pour un scénario Le nombre de cas moyen annuel pour le scénario i est donné par :

$$\bar{X} = \frac{1}{1\,000} \sum_{i=1}^{1\,000} X_i \quad (6.2)$$

$$\bar{X} = \bar{X}^1 + \bar{X}^2 + \bar{X}^3 + \bar{X}^4$$

d'après la définition de X_i donnée par l'équation (6.1). On notera \bar{X}_0 le nombre moyen de cas du scénario de référence.

Le nombre de cas d'infection à pneumocoque en excès pour le scénario considéré est alors :

$$\Delta X = \bar{X} - \bar{X}_0 \quad (6.3)$$

Excès direct/indirect De la même manière, on calcule cet excès de cas en faisant la distinction entre cas directs et indirects et selon le mécanisme d'interaction en jeu pour le scénario considéré.

Mécanisme sur l'acquisition

$$\Delta X^{direct} = \bar{X}^2 + \bar{X}^4 - (\bar{X}_0^2 + \bar{X}_0^4) \quad (6.4)$$

$$\Delta X^{indirect} = \bar{X}^1 + \bar{X}^3 - (\bar{X}_0^1 + \bar{X}_0^3)$$

Mécanisme sur la transmission

$$\Delta X^{direct} = \bar{X}^3 + \bar{X}^4 - (\bar{X}_0^3 + \bar{X}_0^4) \quad (6.5)$$

$$\Delta X^{indirect} = \bar{X}^1 + \bar{X}^2 - (\bar{X}_0^1 + \bar{X}_0^2)$$

Excès sur différentes périodes Le nombre de cas d'infections en excès a été calculé sur trois périodes différentes de l'année épidémiologique : pendant l'épidémie de grippe uniquement, après l'épidémie de grippe uniquement et pendant l'année entière, afin de pouvoir comparer l'effet, le moment et la durée des interactions en jeu.

La période correspondant à l'épidémie de grippe a été définie comme les semaines de l'année épidémiologique pour lesquelles plus de 150 nouveaux cas de grippe pour 100 000 personnes par jour étaient rapportés. La période suivant l'épidémie de grippe court quant à elle de la première semaine après la fin de l'épidémie jusqu'à la fin de l'année épidémiologique simulée, c'est-à-dire le 30 septembre dans SimFI.

Chapitre

7

Résultats

7.1 Allure des données simulées

Afin d'illustrer le type de données pouvant être produites par SimFI, l'incidence hebdomadaire de la grippe et du second pathogène (endémique ou épidémique) est représentée sur les figures 7.1 et 7.2 pages 44 et 45. La version 3.3.3 du logiciel R [107] a été utilisée pour le traitement des données et les représentations graphiques.

Tous les nombres de cas dont il est question dans cette partie s'entendent pour 100 000 personnes.

7.1.1 Simulation de la grippe

Les courbes rouges des figures 7.1 et 7.2 montrent que la dynamique de transmission de la grippe est bien reproduite par SimFI. Une épidémie apparaît au cours de chaque année épidémiologique, sauf en de rares occasions où la probabilité de transmission du virus, tirée au hasard chaque année, n'est pas assez élevée et donne lieu à une extinction rapide du virus.

La durée moyenne de chaque épidémie ainsi que le nombre de cas moyen au moment du pic épidémique sont cohérents avec les données d'incidence du réseau Sentinelles [99]. Le modèle étant stochastique, des variations sont visibles entre chaque année épidémiologique simulée, notamment au niveau de la taille, de la date et de la durée des épidémies. Le nombre de cas de grippe moyen annuel sur 1 000 années simulées est de 5 260 ([3 760 ; 6 760]_{IC 95%}, intervalle de confiance à 95%).

7.1.2 Simulation d'un second pathogène endémique : le pneumocoque

Le modèle est paramétré pour obtenir quelques centaines de cas par an d'infections à pneumocoque dans le cas du scénario de référence (la moyenne des simulations étant de 242 [241 ; 243]_{IC 95%} cas par an). La majorité de ces cas se produisent durant la période hivernale

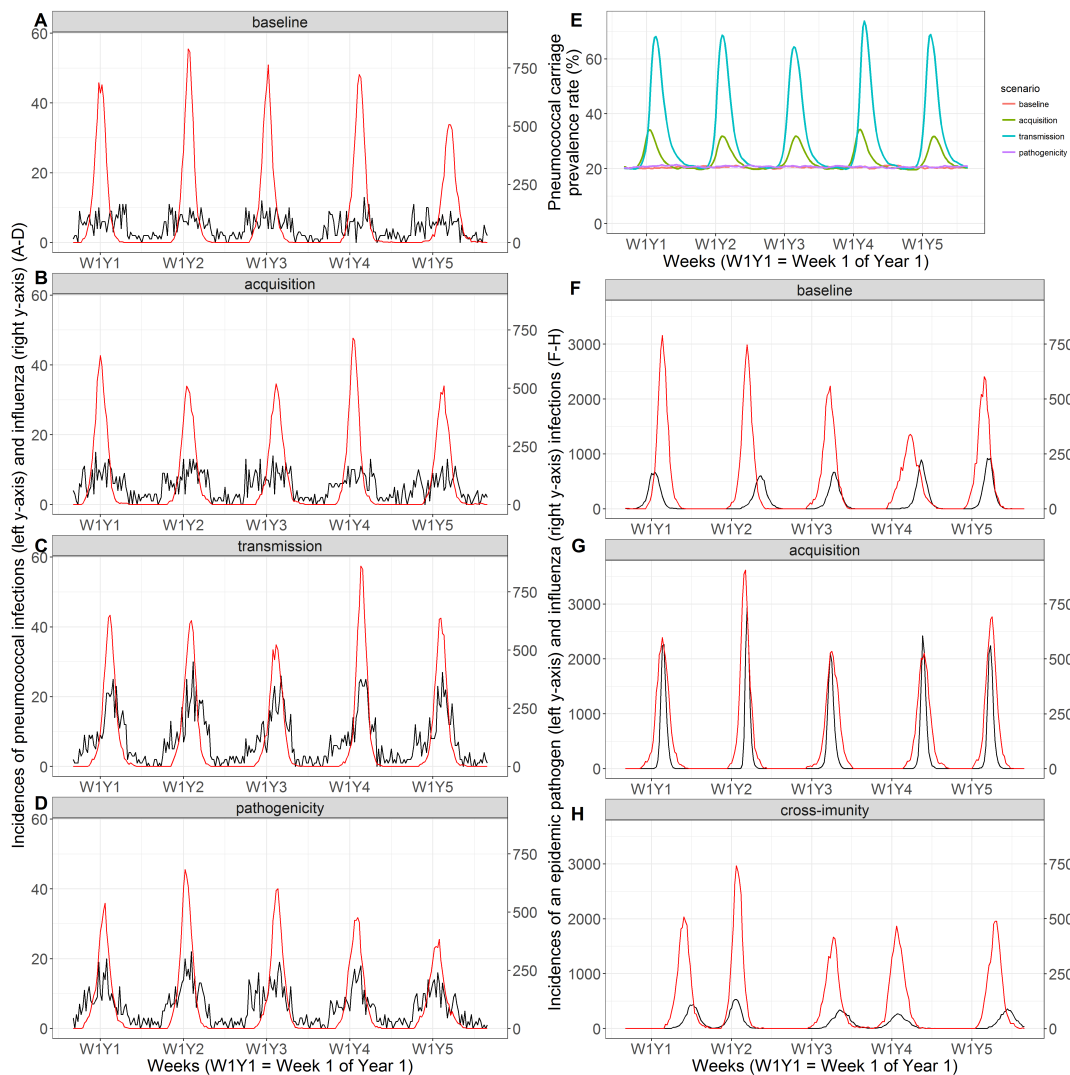


FIGURE 7.1 – Incidence hebdomadaire pour 100 000 personnes de cas de grippe (en rouge) et d'infection par le second pathogène (en noir), qu'il soit épidémique ou endémique. Les données représentées ici correspondent à cinq années parmi les 1 000 simulées pour chaque scénario, pour leur bonne représentation visuelle de l'effet de chaque mécanisme d'interaction sur les dynamiques d'infection des pathogènes. Pour la grippe les paramètres suivants ont été utilisés lors de la simulation : probabilité de transmission 3,3% par contact-jour, 23% de la population initialement immunisée, probabilité qu'un cas soit rapporté 20%, pas de mécanisme d'interaction activé. **(A-D)** Pour les infections à pneumocoque les valeurs suivantes ont été utilisées : taux de portage 20%, taux de pathogénicité $4,2 \times 10^{-5}$ par jour, pas d'immunité, probabilité qu'un cas soit rapporté 100%, pas de mécanisme d'interaction activé **(A)**, mécanisme sur l'acquisition avec une force de 50 **(B)**, mécanisme sur la transmission avec une force de 50 **(C)**, mécanisme sur la pathogénicité avec une force de 50 **(D)**. **(E)** Prévalence du portage du pneumocoque pour le scénario de référence (en orange) et les scénarios correspondant aux trois mécanismes d'interaction avec chacun une force de 50 : acquisition (en vert), transmission (en bleu) et pathogénicité (en violet). **(F-H)** Pour le second pathogène épidémique les paramètres suivants ont été utilisés au cours de la simulation : probabilité de transmission 2,8% par contact-jour, 25% de la population initialement immunisée, probabilité qu'un cas soit rapporté 20%, pas de mécanisme d'interaction activé **(F)**, mécanisme sur l'acquisition avec une force de 25 **(G)**, mécanisme sur l'immunité croisée avec une force de 0,8 **(H)**.

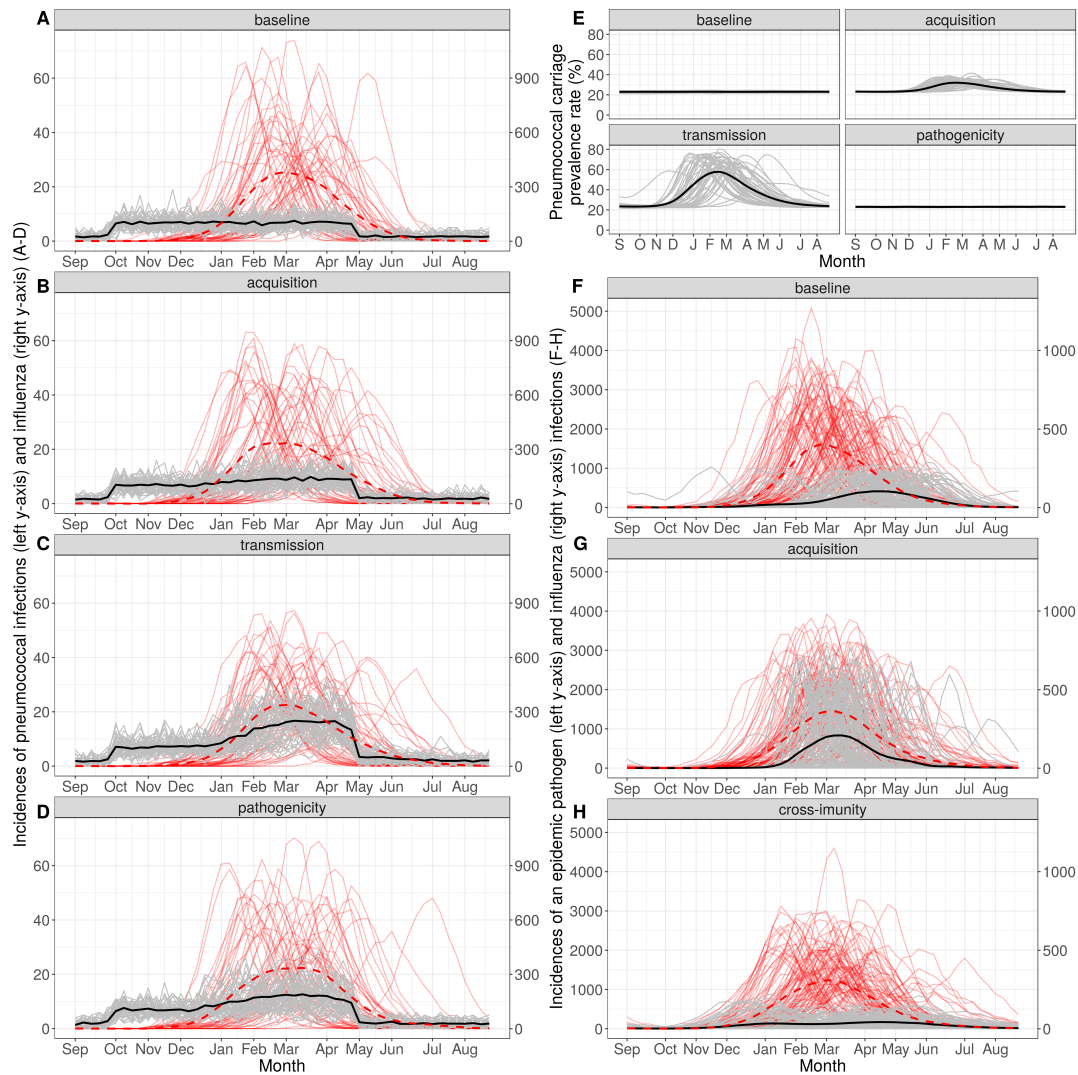


FIGURE 7.2 – Incidence hebdomadaire pour 100 000 personnes de cas de grippe (en rouge) et d'infection par le second pathogène (en gris), qu'il soit épidémique ou endémique. 50 simulations d'une année épidémiologique (pas de temps hebdomadaire) sont représentées superposées (courbes rouges et grises), ainsi que l'incidence moyenne de ces 50 itérations (courbe noire pour le second pathogène, courbe rouge pointillée pour la grippe). Pour la grippe les paramètres suivants ont été utilisés lors de la simulation : probabilité de transmission 3,3% par contact-jour, 23% de la population initialement immunisée, probabilité qu'un cas soit rapporté 20%, pas de mécanisme d'interaction activé. **(A-D)** Pour les infections à pneumocoque (en gris et noir) les valeurs suivantes ont été utilisées : taux de portage 20%, taux de pathogénicité $4,2 \times 10^{-5}$ par jour, pas d'immunité, probabilité qu'un cas soit rapporté 100%, pas de mécanisme d'interaction activé **(A)**, mécanisme sur l'acquisition avec une force de 50 **(B)**, mécanisme sur la transmission avec une force de 50 **(C)**, mécanisme sur la pathogénicité avec une force de 50 **(D)**. **(E)** Taux de prévalence du portage du pneumocoque pour le scénario de référence et les scénarios correspondant aux trois mécanismes d'interaction avec chacun une force de 50. **(F-H)** Pour le second pathogène épidémique les paramètres suivants ont été utilisés au cours de la simulation : probabilité de transmission 2,8% par contact-jour, 25% de la population initialement immunisée, probabilité qu'un cas soit rapporté 20%, pas de mécanisme d'interaction activé **(F)**, mécanisme sur l'acquisition avec une force de 25 **(G)**, mécanisme sur l'immunité croisée avec une force de 0,8 **(H)**.

(en moyenne 203 cas entre octobre et avril), ce qui correspond grossièrement à l'incidence des pneumonies à pneumocoque en France [108]. Comme on peut l'observer sur les panneaux A à D des figures 7.1 et 7.2, les séries d'incidence représentant les infections à pneumocoque (en gris) ont des allures différentes selon le mécanisme d'interaction activé.

En particulier, la prévalence du pneumocoque dans la population est très fortement influencée par l'épidémie de grippe dans le cas des mécanismes sur l'acquisition et la transmission, comme on peut le voir sur le panneau E de la figure 7.2. Ce phénomène n'est pas rapporté dans la littérature et les scénarios conduisant à ce genre de données sont donc très peu réalistes.

7.1.3 Simulation d'un second pathogène épidémique

Les panneaux F à H des figures 7.1 et 7.2 représentent les séries d'incidence de deux épidémies successives au cours d'une année épidémiologique. La première correspond à la circulation de la grippe tandis que la seconde correspond à un pathogène épidémique non spécifique dont les caractéristiques ont été choisies arbitrairement pour illustrer le comportement du modèle.

Chaque mécanisme d'interaction a un effet spécifique sur la forme et le moment de la seconde épidémie. Si l'acquisition du second pathogène est facilitée (comme c'est le cas sur le panneau G de la figure 7.2), alors un plus grand nombre de cas d'infections par le second pathogène est enregistré et la seconde épidémie survient plus rapidement que dans le cas du scénario de référence. Si l'immunité croisée entre la grippe et le second pathogène est amplifiée (panneau H de la figure 7.2), alors l'épidémie causée par le second pathogène est retardée de plusieurs semaines et le nombre annuel de cas dus à ce pathogène est bien plus faible que le nombre de cas générés dans le scénario de référence (panneau F de la figure 7.2).

7.2 Analyse de trois paramètres clés du modèle

7.2.1 Taille des épidémies de grippe

Les épidémies de grippe qui ont été simulées avec SimFI sont semblables aux épidémies saisonnières qui se produisent chaque hiver en France. Il semble toutefois intéressant de pouvoir comparer les effets sur les infections à pneumocoque de ces épidémies saisonnières, par rapport à ceux provoqués par une pandémie de grippe par exemple. Une telle pandémie a donc été simulée avec un taux de reproduction de base $R_0 \simeq 2$ (voir la section 2.2.1 page 11 pour la définition de R_0), semblable à celui estimé pour la pandémie de 1918, ce qui correspond à un taux de transmission de la grippe $\beta = 5.2\%$ dans SimFI. Les résultats sont présentés dans la figure 7.3.

Le nombre de cas d'infection à pneumocoque supplémentaires causés par l'interaction avec la grippe est en moyenne plus élevé dans le cas de la pandémie pour tous les scénarios d'interaction simulés, à l'exception des trois valeurs les plus élevées du paramètre d'interaction correspondant à la transmission. Ceci est probablement dû au fait que les épidémies de grippe saisonnières durent plus longtemps en moyenne que les pandémies (11,6 semaines contre 6,3), ce qui laisse plus de temps pour la transmission du pneumocoque dans un contexte d'interaction entre les deux pathogènes. Il est à noter que ces valeurs élevées du paramètre d'interaction sur la transmission ne sont pas réalistes, puisqu'elles conduisent à une prévalence très forte du pneumocoque dans la population pendant les épidémies de grippe (jusqu'à 60% pour une force d'interaction de 50 par exemple), ce qui n'a jamais été observé sur des données réelles.

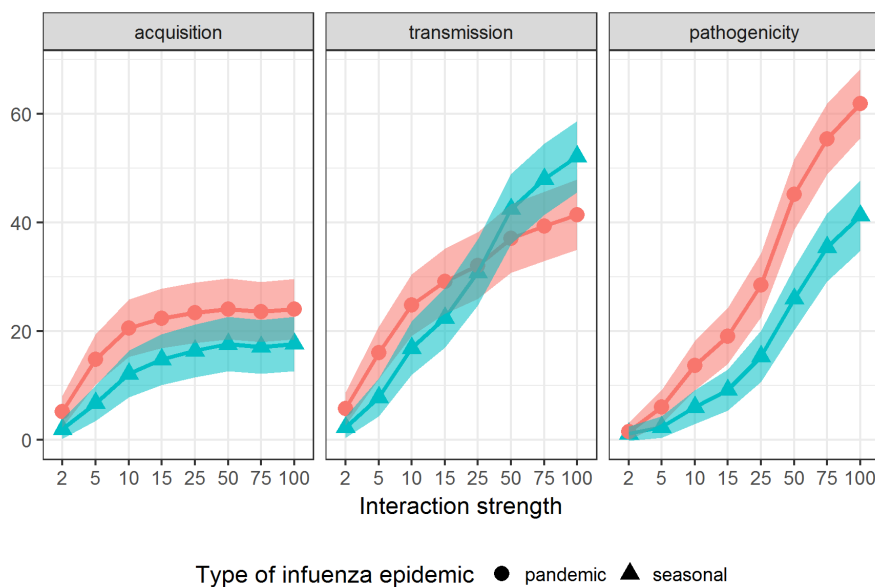


FIGURE 7.3 – Nombre de cas d’infections à pneumocoque supplémentaires causés par la grippe selon le type d’épidémie de grippe. La grippe saisonnière (en bleu) correspond à $R_0 \simeq 1,3$ et la grippe pandémique (en rouge) correspond à $R_0 \simeq 2$.

7.2.2 Effet du taux de portage du pneumocoque

Suivant la population ou le pathogène étudiés, la prévalence du pathogène endémique peut varier. Différentes valeurs de prévalence du pneumocoque dans la population de simulation ont donc été testées : 10%, 20% et 30%, tandis que tous les autres paramètres restaient constants. Les résultats sont représentés sur la figure 7.4 page 48.

En ce qui concerne le mécanisme d’interaction sur l’acquisition, un taux de portage plus élevé entraîne un nombre plus faible de cas supplémentaires d’infection causés par la grippe, indépendamment de la force d’interaction. De plus, le nombre de cas directement causés par l’interaction n’est pas sensible à l’hypothèse sur le taux de portage du pneumocoque alors que celui des cas indirectement causés par la grippe diminue lorsque le taux de portage augmente. En effet, dans le cas d’une forte prévalence du pneumocoque dans la population le nombre de transmissions secondaires est beaucoup moins important et explique probablement ce phénomène. Un comportement similaire est observé pour le mécanisme sur la transmission. En revanche, concernant le mécanisme sur la pathogénicité, le nombre de cas supplémentaires est amplifié par une forte prévalence du pneumocoque. Cependant, étant donné que ce mécanisme agit à travers un processus linéaire, la proportion de cas d’infection à pneumocoque attribuable à la grippe reste constante.

7.2.3 Effet du paramètre de mouvement des individus

La manière dont les individus se déplacent dans le monde de la simulation est arbitraire et la longueur maximale des « sauts » effectués à chaque pas de temps est fixe. Cette longueur a été variée ici, les valeurs 2, 10 et 50 ont été testées. La figure 7.5 représente les résultats correspondants, qui montrent que le changement de ce paramètre n’a aucune influence sur le nombre des infections à pneumocoque causées par la grippe.

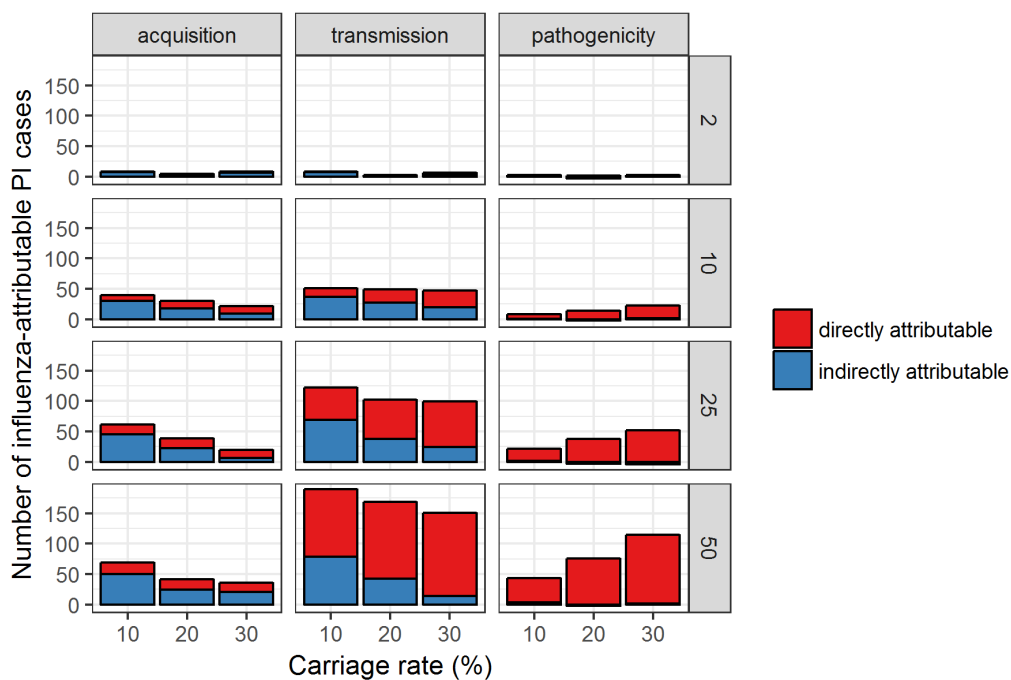


FIGURE 7.4 – Nombre de cas d’infection à pneumocoque supplémentaires causés par la grippe selon la prévalence du pneumocoque dans la population, pour les trois mécanismes d’interaction (en colonnes) et une sélection de forces d’interaction (en lignes).

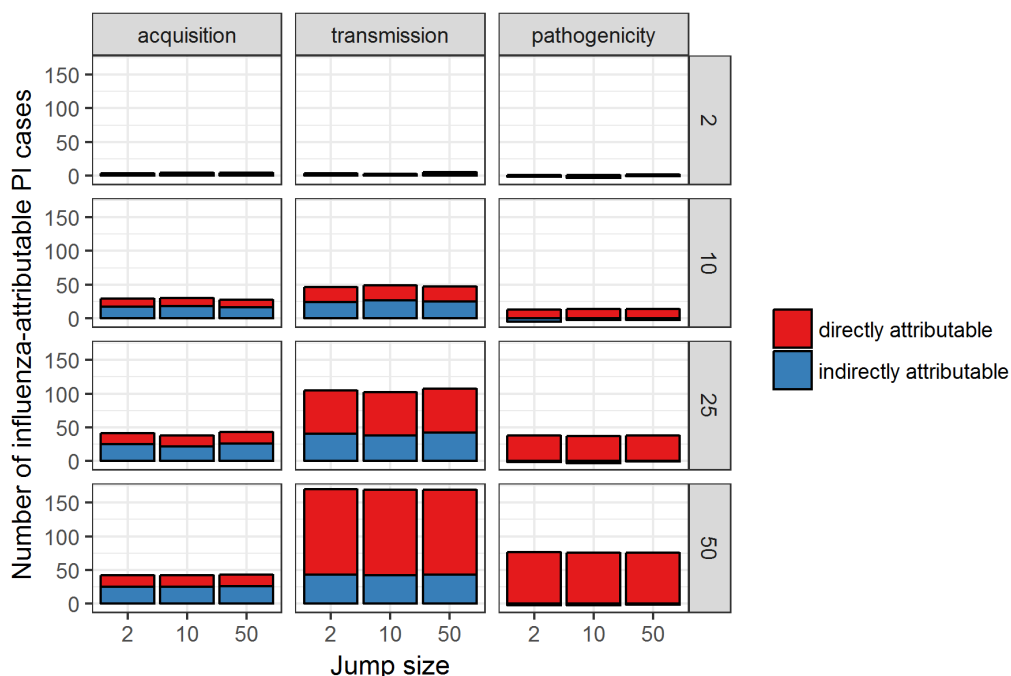


FIGURE 7.5 – Nombre de cas d’infection à pneumocoque supplémentaires causés par la grippe selon la longueur maximale de déplacement des individus dans le monde de simulation, pour les trois mécanismes d’interaction (en colonnes) et une sélection de forces d’interaction (en lignes).

7.3 Excès de cas d'infection à pneumocoque causé par la grippe

Les analyses statistiques et représentations graphiques qui suivent ont été réalisées avec la version 3.3.3 du logiciel R [107].

Dans les simulations qui ont été menées, les épidémies de grippe durent en moyenne 11,6 semaines et les périodes post-épidémiques durent en moyenne 26,6 semaines (la définition de ces périodes se trouve dans la section 6.3.3 page 41). La figure 7.6 page 50 représente le poids des infections à pneumocoque dues à la grippe selon ces différentes périodes.

Tous les nombres de cas dont il est question dans cette partie s'entendent pour 100 000 personnes.

7.3.1 Scénario de référence

Lorsqu'aucun mécanisme d'interaction n'est activé lors de la simulation, 242 cas d'infection à pneumocoque sont simulés en moyenne sur les 1 000 répétitions, ce qui correspond à 4,6 cas par semaine. L'ensemble des valeurs des nombres de cas cités dans cette section est regroupé dans les tableaux en annexe A.3 page 147.

Un plus grand nombre de cas est observé en moyenne durant la période épidémique de la grippe : 6,2 cas par semaine (72 cas en 11,6 semaines), alors que seulement 2,8 cas par semaine (75 cas en 26,6 semaines) sont rapportés pendant la période post-épidémique. Ceci était prévisible étant donné la saisonnalité intrinsèque des infections à pneumocoque imposée par le modèle.

7.3.2 Acquisition amplifiée par la grippe

Le nombre de cas d'infection à pneumocoque généré par l'interaction avec la grippe augmente légèrement avec la force du paramètre concernant l'acquisition. Cependant, au-delà d'une valeur seuil de 15 ce nombre se stabilise, représentant en moyenne 34 cas d'infection sur 276 cas annuels, soit environ 12% du nombre total de cas, même pour de très grandes valeurs du paramètre d'interaction associé (panneau A de la figure 7.6).

Pendant la période épidémique, ce seuil de 15 est également constaté, avec un excès de cas moyen de 26% du total de cas d'infection pour cette période (panneau B-haut de la figure 7.6 et tableau du annexe A.3 page 147). Au cours des semaines suivant l'épidémie de grippe, l'effet de l'interaction est prolongé avec toujours environ 9% des cas relevés sur cette période pouvant être attribués à l'interaction avec la grippe, quelle que soit la valeur du paramètre d'interaction (panneau B-bas de la figure 7.6 et tableau en annexe A.3). Cependant, la grande majorité de ces derniers cas d'infection sont des cas indirects, et seulement 2% sont des cas directement attribuables à l'interaction.

7.3.3 Transmission amplifiée par la grippe

L'augmentation de la valeur du paramètre d'interaction portant sur la transmission conduit à une augmentation du nombre de cas d'infection à pneumocoque, les cas supplémentaires dus à la grippe pouvant représenter jusqu'à 68% du nombre total d'infections pendant la période épidémique pour la valeur testée la plus élevée (panneau C-haut de la figure 7.6). De la même manière, le nombre de cas directs attribuables à la grippe augmente avec la valeur du paramètre d'interaction.

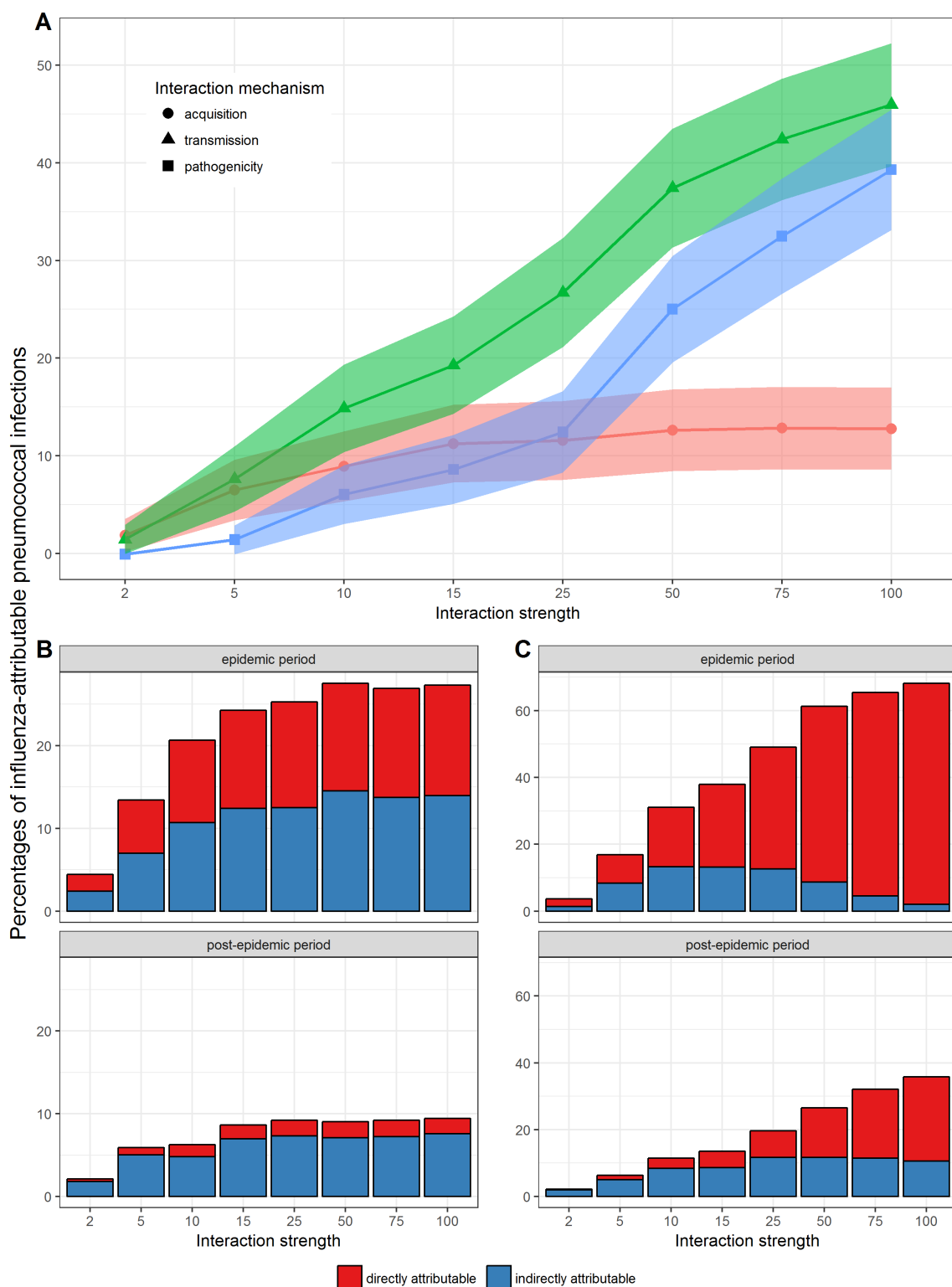


FIGURE 7.6 – Proportion de cas d'infection à pneumocoque supplémentaires causés par l'interaction avec la grippe. Proportions moyennes et intervalles de confiance à 95% sur les 1 000 répétitions des cas d'infection à pneumocoque attribuables à la grippe (axe des ordonnées), en fonction du mécanisme d'interaction et selon la valeur du paramètre d'interaction correspondant (axe des abscisses). La proportion globale de cas supplémentaires recouvrant une année épidémiologique entière (**A**), les proportions de cas supplémentaires directs et indirects pour l'interaction sur l'acquisition (**B**) et l'interaction sur la transmission (**C**).

Il est d'ailleurs à noter que plus la valeur du paramètre d'interaction sur la transmission augmente, plus le nombre de cas directement attribuables à la grippe augmente par rapport au nombre de cas indirectement attribuables.

7.3.4 Pathogénicité amplifiée par la grippe

En ce qui concerne le mécanisme d'interaction portant sur la pathogénicité, pour des valeurs du paramètre d'interaction inférieures à 15, l'excès de cas d'infection à pneumocoque lié à ce mécanisme reste plus faible que celui lié au mécanisme relatif à l'acquisition, mais la tendance s'inverse pour les valeurs plus élevées (panneau A de la figure 7.6). En revanche, cet excès de cas reste toujours plus faible que celui lié au mécanisme concernant la transmission, quelle que soit la valeur du paramètre d'interaction.

D'autre part, la proportion de cas d'infection attribuable à la grippe augmente de manière régulière avec la force de l'interaction dans le cas du mécanisme jouant sur la pathogénicité, atteignant même 65% du nombre total d'infections pendant la période épidémique pour la valeur la plus élevée du paramètre d'interaction (voir le tableau du annexe A.3 page 147).

7.3.5 Échelle temporelle des mécanismes d'interaction

Les effets des différents mécanismes d'interaction sur le nombre de cas d'infections à pneumocoque ne sont pas immédiatement visibles dès l'introduction de la grippe dans la population. Afin d'étudier le délai d'apparition de l'effet des mécanismes d'interaction, nous avons calculé le nombre de cas hebdomadaire moyen d'infection à pneumocoque à partir de la semaine d'introduction de la grippe dans la population pour chacun des scénarios d'interaction, les résultats sont présentés dans la figure 7.7 page 52.

L'effet du mécanisme d'interaction relatif à la pathogénicité est le premier à être observé (triangles bleus), 2 à 5 semaines après l'apparition des premiers cas de grippe dans la population. Cependant, même si les effets des mécanismes concernant l'acquisition (carrés rouges) et la transmission (cercles verts) nécessitent un délai plus long avant d'être observés, ils durent plus longtemps que les effets du mécanisme sur la pathogénicité. Ceci est dû au fait que ces deux mécanismes interviennent lors de la colonisation par le pneumocoque, ce qui entraîne un délai plus important avant l'observation des cas d'infection correspondants, tandis que le mécanisme sur la pathogénicité, qui intervient au moment même de l'infection, peut être observé beaucoup plus rapidement.

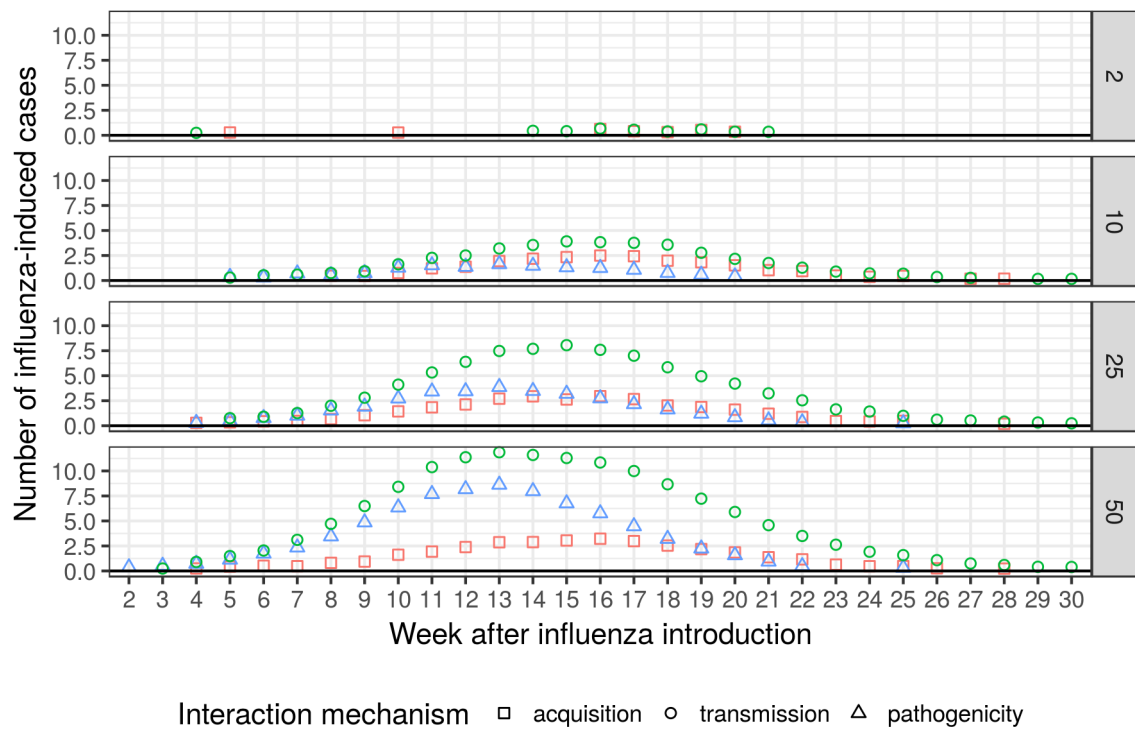


FIGURE 7.7 – Nombre de cas hebdomadaire moyen d'infection à pneumocoque après l'introduction de la grippe dans la population. Pour différentes valeurs des paramètres d'interaction (en ligne), le nombre de cas hebdomadaire moyen sur les 1 000 répétitions est représenté s'il est statistiquement significatif (valeur non nulle). L'axe des abscisses représente le nombre de semaines après l'introduction de la grippe dans la population.

Chapitre

8

Discussion

8.1 Rappel des résultats

8.1.1 Un nouveau modèle d'interactions entre pathogènes

SimFI (« Simulator of Flu in Interaction ») est un modèle individu centré qui permet d'étudier les interactions de la grippe avec un second pathogène, épidémique ou endémique. Il permet de simuler des données artificielles réalistes en terme d'incidence hebdomadaire, de taille et durée d'épidémies ou encore de prévalence du portage de pathogènes endémiques.

Les effets sur la dynamique des pathogènes des différents mécanismes d'interaction implémentés dans le modèle peuvent facilement être étudiés, car l'historique infectieux complet des individus est disponible. Par exemple, dans le cas d'un second pathogène de type endémique tel que le pneumocoque, les effets des mécanismes d'interaction concernant l'acquisition et la transmission sur la dynamique du pathogène sont similaires et ne peuvent pas être différenciés visuellement sur les séries d'incidence. En revanche, les séries d'incidence du mécanisme sur la pathogénicité, bien que visuellement similaires aux deux précédentes, suivent plus précisément les séries de la grippe.

8.1.2 Principaux résultats

Nous avons utilisé SimFI afin d'évaluer le nombre de cas d'infection à pneumocoque attribuables à la grippe dans une série de simulations regroupant différentes hypothèses d'interaction entre la grippe et le pneumocoque.

En ce qui concerne le mécanisme d'interaction sur l'acquisition, la proportion d'infections à pneumocoque attribuables à la grippe pendant la période épidémique se stabilise autour de 26% dès lors que la force d'interaction devient supérieure à 10. Dans le cas des mécanismes sur la transmission et la pathogénicité le comportement observé est différent.

Pour le mécanisme sur la transmission, la proportion de cas attribuables à la grippe augmente avec la force de l'interaction et ce pour les trois périodes considérées (année entière, période

épidémique uniquement et période post-épidémique), couvrant des plages très larges selon les valeurs des forces d'interaction simulées : 1-52%, 3-72% et 2-46% respectivement sur les trois périodes. Le même comportement a été observé pour le mécanisme sur la pathogénicité, avec des proportions de cas attribuables dans les plages 1-56%, 1-79% et 0-24%.

8.2 Comparaison des résultats avec d'autres études

Lors de cette étude, une large gamme de valeurs correspondant à la force de l'interaction entre la grippe et le pneumocoque a été testée, allant de 2 à 100. Ces valeurs ont été choisies de manière à couvrir les valeurs d'interaction estimées par de précédentes études pour différents types d'infections à pneumocoque [56,57], leurs résultats sont présentés ci-dessous.

8.2.1 Études de modélisation

Données françaises

L'étude d'Opatowski *et al.* [56] a analysé les données françaises de méningites à pneumocoque entre 2001 et 2004 à partir d'un modèle compartimental de transmission.

Le modèle intégrait deux paramètres d'interaction : un sur la transmission et un sur la pathogénicité. Les résultats de l'estimation montrent un effet d'augmentation de la transmission d'un facteur de 8,7 [4,6 ; 14,4]_{IC 95%} pour les individus co-infectés par la grippe et le pneumocoque et un effet d'augmentation de la pathogénicité d'un facteur de 92 [28 ; 361]_{IC 95%}.

Données américaines

L'étude de Shrestha *et al.* [57] a analysé deux jeux de données américains sur les pneumonies. Le modèle intégrait trois paramètres d'interaction entre la grippe et les pneumonies, dont un agissant sur la sensibilité d'un individu à développer une pneumonie à pneumocoque. Ce paramètre est équivalent à une combinaison des paramètres d'interaction sur l'acquisition et la pathogénicité définis dans SimFI et il est le seul à présenter un effet significatif sur le nombre de pneumonies dans cette étude : une augmentation de la sensibilité aux pneumonies à pneumocoque avec des facteurs de 85 [27 ; 160]_{IC 95%} et 115 [70 ; 230]_{IC 95%} pour les deux jeux de données a été constatée.

8.2.2 Études statistiques

La structure de SimFI présente un avantage considérable sur d'autres méthodes de simulation de données, car elle permet d'évaluer exactement le nombre de cas qui se produisent pour chaque pathogène ainsi que de dénombrer avec précision les cas causés par l'interaction entre les pathogènes.

Plusieurs études statistiques ont tenté d'estimer le poids des infections à pneumocoque dues à une interaction avec la grippe. De manière classique ces études utilisent des méthodes de régression avec la grippe comme covariable du modèle, ou des méthodes de comparaison à des scénarios de référence simulés de manière à retirer les effets de la grippe des données initiales. Cependant ce type d'estimations à partir de données d'incidence réelles est particulièrement difficile car il n'existe aucune information directe sur l'historique des infections par les pathogènes en circulation. En outre, il n'y a pas de consensus sur la méthode à utiliser pour estimer l'excès de cas d'infection causés par une interaction entre deux pathogènes. Toutes les études

qui s'y essaient emploient des méthodes diverses, ce qui complique encore la comparaison des résultats obtenus sur le sujet.

Walter *et al.*

Cette étude [60] a estimé le poids des pneumonies invasives à pneumocoque causées par la grippe aux États-Unis : entre 11 et 14% de ces pneumonies pouvaient être attribuées à une interaction avec la grippe pendant la période épidémique, entre 5 et 6% sur l'année entière. Ces estimations sont compatibles avec certains des scénarios simulés avec SimFI. Des forces d'interaction autour de 5 pour le mécanisme sur l'acquisition, entre 2 et 5 pour celui sur la transmission ou encore entre 5 et 10 pour le mécanisme sur la pathogénicité donneraient toutes des chiffres semblables aux résultats de Walter *et al.*

Nicoli *et al.*

Une autre étude sur les données de surveillance des infections invasives à pneumocoque au Royaume-Uni [109] a estimé que 7,5% de ces infections pouvaient être attribuées à la grippe sur l'année. Ce chiffre est également compatible avec certains des scénarios de simulation de SimFI : une force d'interaction entre 5 et 10 pour le mécanisme sur l'acquisition, autour de 5 pour le mécanisme sur la transmission ou entre 10 et 15 pour celui sur la pathogénicité.

8.3 Perspectives d'amélioration du modèle

L'objectif du travail présenté ici était de concevoir le modèle le plus simple possible qui comprendrait les caractéristiques principales de l'interaction de la grippe avec d'autres pathogènes. SimFI est donc une version simplifiée de la réalité. Il peut toutefois être facilement modifié pour incorporer de nouvelles caractéristiques selon les applications visées par ses utilisateurs.

8.3.1 Perspectives de développement

Des améliorations du modèle peuvent également être envisagées comme par exemple l'ajout d'une structure sur l'âge des individus, ce qui permettrait de modéliser une immunité acquise pour l'un ou les deux pathogènes. Ce type de structure serait particulièrement adapté dans le cas de l'interaction entre la grippe et le pneumocoque étant donné que la colonisation par le pneumocoque varie grandement selon l'âge de la personne concernée [100], de même que la gravité de l'infection par la grippe ou par le pneumocoque [110, 111].

SimFI pourrait également être étendu à l'étude d'autres mécanismes d'interaction que ceux qui ont été implémentés ici. S'il devenait possible de mourir de maladie dans le modèle, une interaction sur la gravité de l'infection pourrait par exemple être ajoutée. Le modèle pourrait également être modifié afin d'étudier d'autres interactions que celles de la grippe, avec la possibilité de définir des mécanismes d'interaction entièrement nouveaux.

Les applications pour lesquelles SimFI peut être utilisé sont nombreuses, par exemple la simulation et la prédiction de l'effet de diverses mesures de santé publique visant un ou deux pathogènes à la fois. Inclure certains des pathogènes co-circulant avec un pathogène d'intérêt dans l'étude des mesures concernant celui-ci permettrait d'avoir une vision plus globale de ce qui se passe au niveau de la population. L'impact de la vaccination contre la grippe sur le nombre d'infections à pneumocoque pourrait par exemple être étudié, ou encore l'effet de

scénarios plus complexes dans lesquels plusieurs mesures de contrôle seraient implémentées à la fois (vaccination contre la grippe concomitante à celle contre le pneumocoque).

8.4 Conclusion

SimFI présente un modèle de co-circulation de deux pathogènes en interaction pratique d'utilisation et facile à adapter aux besoins de ses utilisateurs. Il s'agit d'un modèle en libre accès (<http://b2phi.inserm.fr/#/resources/71/NetLogo-SimFI-model>) qui permet l'étude de nouvelles hypothèses sur les interactions entre pathogènes (en particulier les interactions de la grippe), génère des données *in silico* pour des scénarios d'étude diversifiés et permet de confronter les méthodes statistiques généralement utilisées pour étudier les interactions.

II

**Analyse comparative des méthodes
quantitatives utilisées pour la détection
de l'interaction grippe-pneumocoque
à partir de données écologiques**

Chapitre

9

Introduction

9.1 Revue des méthodes couramment utilisées

De nombreuses équipes se sont penchées sur l'étude de l'interaction entre la grippe et le pneumocoque ces dernières années, en employant des méthodes diverses. L'absence de méthode de référence (« gold standard ») et la grande variété de méthodes utilisées rendent la comparaison des résultats obtenus difficile. Le tableau 9.1 récapitule les méthodes les plus couramment employées dans la littérature.

TABLE 9.1 – Revue des méthodes utilisées pour la détection d'une interaction entre pathogènes dans la littérature

Méthode	Études l'ayant utilisée
Corrélation	
Pearson	[61, 109, 112–114]
Spearman	[109, 115, 116]
Régression	
Linéaire	[109]
Logistique	[104, 117]
Poisson	[56, 62, 104, 118]
Negative Binomiale	[60, 109, 116, 119–122]
Modèle	
Compartmental	[56, 57]

Les méthodes statistiques les plus utilisées dans la littérature reposent d'une part sur des calculs de corrélation et d'autre part sur des modèles de régression. Ces analyses sont effectuées à partir de séries temporelles d'incidence d'infections bactériennes et d'infections virales obtenues

9.3 Objectifs de l'étude

Il n'existe pas de méthode de référence en ce qui concerne l'étude des interactions entre pathogènes à partir de données écologiques. Notre étude est méthodologique et a pour objectif de comparer la capacité de différentes méthodes à détecter une interaction entre pathogènes à partir de données écologiques, lorsqu'une interaction est effectivement présente dans les données.

Dans ce but, toutes les méthodes habituellement utilisées dans des études de ce type ont été appliquées sur des données artificielles d'incidence de grippe et d'infections à pneumococque simulées avec SimFI. Un large panel de scénarios d'interaction entre grippe et pneumococque a été choisi : trois mécanismes d'interaction différents ont été simulés, avec pour chacun différentes forces de l'interaction.

TABLE 9.3 – Revue des études sur l'interaction entre les infections à pneumocoque et les virus respiratoires. Abréviations : IIP - infections invasives à pneumocoque, PIP - pneumonies invasives à pneumocoque, VRS - virus respiratoire syncytial.

Référence	Type de données	Pays et période d'étude	Agrégation des données	Variables complémentaires	Méthodes employées	Résultats significatifs
Ampofo [112]	IIP Virus respiratoires	Salt Lake City, États-Unis 2001-2007	2 semaines		Corrélation de Pearson	Corrélation avec IIP jusqu'à 4 semaines après infection par VRS, jusqu'à 2 semaines après infection par grippe ou mé-tapneumovirus.
Grabowska [119]	IIP Grippe	Suède 1994-2004	Hebdomadaire		Régression binomiale négative	Augmentation saisonnière des cas d'IIP due à la grippe Délai de 3 semaines dans l'association entre IIP et grippe
Grijalva [117]	Colonisation par le pneumocoque Infections respiratoires aiguës	Pérou 2009-2011	Mensuelle pour pneumocoque Hebdomadaire pour les virus		Régression logistique	Acquisition pneumocoque associée à la présence de grippe ou parainfluenza, mais pas à celle des autres virus respiratoires
Jansen [115]	IIP et infections à méningocoque Grippe et VRS	Pays-Bas 1997-2003	Hebdomadaire		Corrélation de Spearman	Corrélation entre infections bactériennes et grippe/VRS toutes saisons confondues Résultats plus variables pour analyse par groupes d'âge ou réduite à saison hivernale
Kim [113]	IIP Adenovirus, grippe, parainfluenza, VRS	Houston, États-Unis 1990-1993	2 semaines	Température moyenne, concentration en SO_2 et O_3 , pollens	Corrélation de Pearson	Corrélation entre IIP et tous les virus respiratoires testés
Kuster [121]	IIP Grippe	Ontario, Canada 1995-2009	Hebdomadaire	UV, humidité, température	Régression binomiale négative	Association entre IIP et grippe avec un décalage d'une semaine
Murdoch [116]	IIP Virus respiratoires sauf rhinovirus	Nouvelle-Zélande 1995-2006	Mensuelle	Température, précipitations, ensoleillement, vitesse du vent, humidité, pression de l'air, pollution	Corrélation de Spearman Régression binomiale négative	Corrélation entre IIP et virus respiratoires Association entre IIP et grippe ou parainfluenza uniquement
Nicoli [109]	IIP Grippe et VRS	Angleterre et Pays de Galle 1996-2009	Hebdomadaire	Température et ensoleillement	Corrélations de Pearson et Spearman Régressions linéaire et binomiale négative	Très forte corrélation entre IIP et virus respiratoires Association aussi détectée par les régressions mais moins forte

Opatowski [56]	Méningites à pneumocoque Infections respiratoires virales aiguës	France 2001-2004	Hebdomadaire	Prescriptions antibiotiques	Régressions de Poisson avec terme d'autocorrélation des erreurs Modèle compartimental	Forte association entre méningites et virus respiratoires Augmentation de la probabilité de transmission et de la pathogénicité du pneumocoque quand co-infection par la grippe
Peltola [61]	IIP Virus respiratoires	Finlande 1995-2007	Hebdomadaire		Corrélation de Pearson	Corrélation entre IIP et rhinovirus, plus faible corrélation avec VRS, pas de corrélation avec grippe
Shrestha [57]	Pneumonies à pneumocoque Grippe	États-Unis 1989-1997, 2000-2009	Hebdomadaire		Modèle compartimental	Augmentation de la sensibilité aux pneumonies après infection par la grippe Pas d'augmentation de la transmission du pneumocoque ou de la sévérité des pneumonies quand co-infection par la grippe
Walter [60]	PIP Grippe	États-Unis 1995-2006	Hebdomadaire		Régression binomiale négative	Faible association entre pneumonies et grippe, plus forte quand décalage d'une semaine
Watson [114]	IIP Grippe et VRS	Sydney, Australie 2000	Hebdomadaire	Température, précipitation, humidité, vitesse du vent	Corrélation de Pearson	Corrélation entre IIP et VRS chez les enfants Pas de corrélation entre IIP et VRS ou grippe seuls chez les adultes, corrélation en combinant les deux
Weinberger [118]	Pneumonies et septicémies à pneumocoque Grippe	États-Unis 2003-2009	Hebdomadaire		Régression de Poisson	Forte association entre pneumonies et grippe pendant pandémie de 2009, variations selon l'âge ou les régions
Weinberger [62]	PIP Syndrômes grippaux	Danemark 1982-83, 1990-91, 1994-95, 2006-07	Hebdomadaire		Régressions de Poisson et logarithique	Association entre PIP et grippe, plus forte pour les sérotypes moins invasifs
Weinberger [104]	IIP Grippe	Danemark 1982-1991, 1994-2007	Hebdomadaire		Régression de Poisson	Association entre IIP et grippe, force variable selon l'âge
Zhou [122]	PIP Grippe et VRS	États-Unis 1994-2005	Hebdomadaire	Température, ensoleillement et précipitations	Régression binomiale négative	Association entre PIP et grippe/VRS variable selon les saisons, plus forte quand grippe de type A

Chapitre

10

Méthodes

Les données qui ont été utilisées lors de cette étude ont été simulées avec SimFI, le modèle de simulation présenté dans la partie I, page 29. Différentes méthodes de détection d'une interaction entre pathogènes ont ensuite été appliquées à ces données et les résultats obtenus comparés. Le principe de l'étude est résumé dans la figure 10.1.

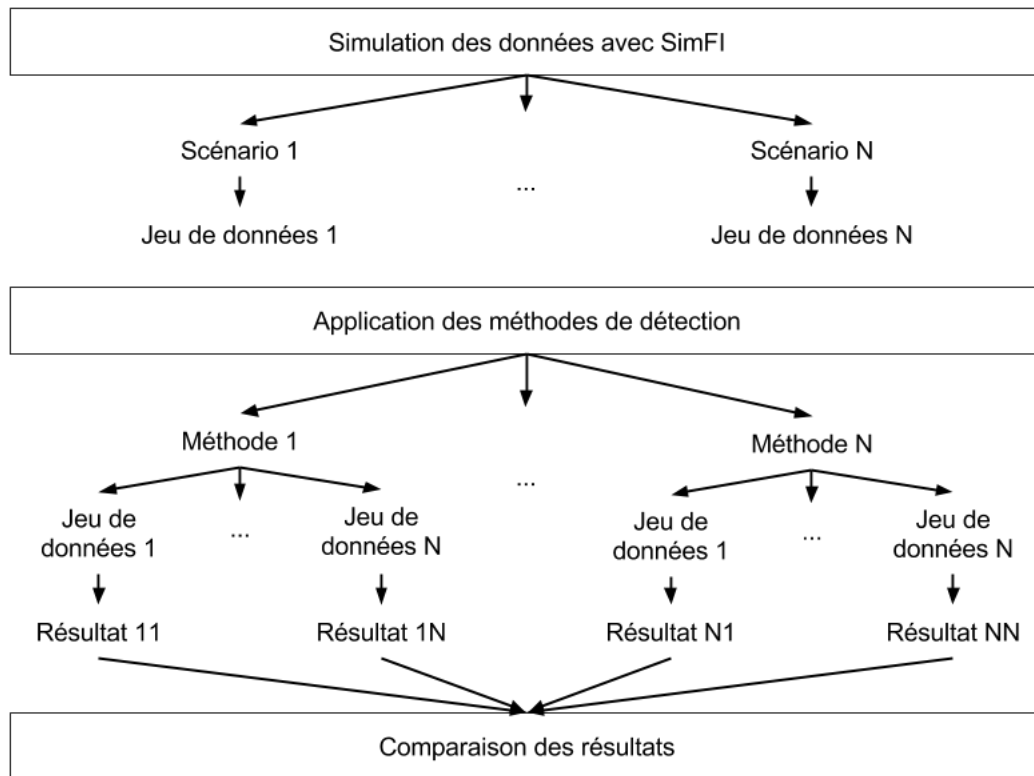


FIGURE 10.1 – Déroulement de l'étude.

10.1 Données simulées

10.1.1 Paramétrisation de SimFI pour l'interaction entre grippe et pneumocoque

Le modèle a été adapté au cas particulier de l'interaction entre la grippe et le pneumocoque. Les valeurs des paramètres de SimFI permettant de représenter le pneumocoque ont déjà été présentées dans la section 6.3 page 37, elles sont regroupées dans les tableaux 6.1 et 6.2 pages 30 et 31. La figure 10.2 rappelle les histoires naturelles de la grippe et du pneumocoque telles qu'elles sont prises en compte dans le modèle.

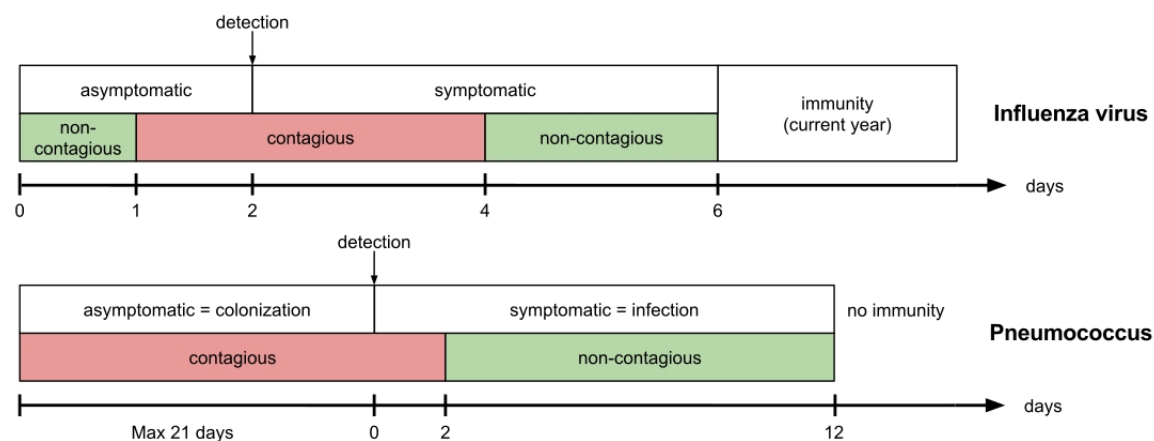


FIGURE 10.2 – Histoires naturelles de la grippe et du pneumocoque chez un individu. Statut clinique (rectangles blanc) et statut infectieux (vert pour non contagieux, rouge pour contagieux) pour la grippe (en haut) et pour le pneumocoque (en bas).

Saisonnalité du pneumocoque

Une modification majeure par rapport à ce qui est présenté dans la partie I porte sur la modélisation de la saisonnalité intrinsèque des infections à pneumocoque. Pour la simulation des données de cette étude, nous avons envisagé deux cas.

Dans le premier cas, la probabilité de développer une infection à pneumocoque pour les personnes colonisées est représentée par une fonction sinusoïdale de période annuelle atteignant son maximum lors de la première semaine du mois de janvier. Cette fonction a été définie à partir des données de température enregistrées par Météo France sur la période 2000-2014. Ce choix a été fait afin de se rapprocher au mieux des données françaises sur les infections à pneumocoque, qui montrent une saisonnalité avec un pic hivernal. La section 14.1.2 de la partie III page 102 présente plus en détails ces données d'infections et leur saisonnalité.

Dans le second cas, aucune saisonnalité intrinsèque n'est appliquée sur la probabilité de développer une infection à pneumocoque.

Mécanismes d'interaction

Trois des mécanismes d'interaction implémentés dans SimFI sont adaptés à l'interaction grippe-pneumocoque, ils représentent tous les trois un effet unilatéral de la grippe sur le pneumocoque.

Le premier porte sur l'acquisition du pneumocoque : un individu infecté par la grippe aura un risque accru d'être colonisé par le pneumocoque ; le deuxième mécanisme concerne la transmission du pneumocoque : un individu infecté par la grippe et colonisé par le pneumocoque aura une plus grande probabilité de transmettre ce dernier lors d'un contact avec un individu sensible ; le dernier mécanisme d'interaction intervient au niveau de la pathogénicité de la bactérie : un individu infecté par la grippe et colonisé par le pneumocoque aura un plus grand risque de développer une infection à pneumocoque. Pour plus de détails sur les hypothèses d'interaction entre grippe et pneumocoque et les mécanismes correspondants dans SimFI, se reporter aux section 1.2.1 et figure 6.4 pages 6 et 39 respectivement.

Les paramètres d'interaction correspondant aux trois mécanismes sont par la suite notés A pour celui sur l'acquisition, Θ pour la transmission et Π pour la pathogénicité. Lorsque leur valeur est supérieure à 1, ils représentent une interaction synergique des pathogènes au détriment de l'individu, si leur valeur est inférieure à 1 l'interaction est antagoniste et si elle vaut 1 il n'y a pas d'interaction entre les deux pathogènes. Étant donné les hypothèses d'interaction entre la grippe et le pneumocoque, les valeurs des trois paramètres d'interaction dans SimFI seront toujours supérieures à 1.

10.1.2 Définition des scénarios d'interaction pour l'étude de simulation

Un scénario est ici défini comme une combinaison de trois variables : saisonnalité intrinsèque du pneumocoque {présente, absente} \times mécanisme d'interaction {aucun, acquisition, transmission, pathogénicité} \times force d'interaction {valeur de A , Θ ou Π si différente de 1}. Par exemple le scénario « sans saisonnalité acquisition 10 » représente la série temporelle de données simulées sans saisonnalité intrinsèque des infections à pneumocoque, avec le mécanisme portant sur l'acquisition activé et $A = 10$.

Les valeurs des trois paramètres d'interaction pour cette étude ont été choisies d'une part dans des intervalles proches des valeurs estimées pour des mécanismes similaires dans la littérature [56, 57], d'autre part afin d'obtenir des scénarios pour lesquels le poids des infections à pneumocoque causées par la grippe (*i.e.* la proportion de cas d'infection à pneumocoque due à l'interaction avec la grippe) varie successivement 2%, 5%, 10%, 15% et 20% en moyenne sur une année épidémique. Le calcul de ce poids a été fait selon la méthode expliquée dans la section 6.3.3 page 40 : le nombre de cas d'infection à pneumocoque en excès a été calculé pour chaque scénario comme étant la différence entre le nombre moyen de cas d'infections sur les 1 000 années simulées par scénario et le nombre moyen de cas d'infections relevés dans le scénario de référence (dans lequel il n'existe pas d'interaction entre grippe et pneumocoque).

Le tableau 10.1 page 70 présente les différents scénarios simulés. Pour un poids donné des infections à pneumocoque, les valeurs des paramètres d'interaction ne sont pas nécessairement les mêmes selon qu'il s'agisse du cas avec ou sans saisonnalité intrinsèque des infections à pneumocoque. En effet, les effets combinés d'une saisonnalité des infections à pneumocoque et de l'interaction entre la grippe et le pneumocoque donnent lieu à une augmentation des cas d'infections à pneumocoque plus importante. Les valeurs des paramètres d'interaction dans le cas de la présence d'une saisonnalité doivent donc parfois être plus faibles que dans le cas sans saisonnalité.

TABLE 10.1 – Forces d'interaction simulées pour chacun des mécanismes d'interaction

Poids	Sans saison			Avec saison		
	A	Θ	Π	A	Θ	Π
0%	1			1		
2%	2	2	5	2	2	5
5%	4	4	10	4	3	10
10%	10	7	22	10	7	20
15%	50	10	32	50	10	28
20%	X	17	50	X	15	40

Il n'y a pas de scénario correspondant à un poids de 20% pour le mécanisme sur l'acquisition car au-delà d'une force d'interaction de $A = 15$, ce poids reste stable autour de 15% (voir la section 7.3.2 page 49).

10.1.3 Simulations

Afin de garantir que les analyses statistiques qui seront faites sur les données simulées soient stables et reproductibles, j'ai mené une rapide étude de sensibilité qui a montré qu'il faut simuler au minimum 3 000 années épidémiologiques pour chaque scénario avant d'obtenir une moyenne annuelle stable du nombre de cas de grippe et d'infection à pneumocoque.

Ce sont donc 30 répétitions du modèle simulé pendant 100 années épidémiologiques qui ont été réalisées pour chacun des scénarios d'interaction définis précédemment, ainsi que pour un scénario de référence sans aucun mécanisme d'interaction activé (soit 30 scénarios au total). La population comptait 100 000 individus pour chacune des simulations.

La version 5.2.1 du logiciel NetLogo a été utilisée et les simulations ont été réalisées sur le cluster TARS de l'Institut Pasteur Paris.

10.1.4 Travail préliminaire sur les données

Les données brutes simulées par SimFI ont été transformées avant que les différentes méthodes statistiques et dynamiques leur soient appliquées. Premièrement pour que les séries soient présentées de manière semblable aux données d'incidence rencontrées dans la littérature, deuxièmement pour que les résultats des analyses sur les différents scénarios simulés soient comparables.

Le pas de temps choisi pour la simulation des données avec SimFI est le jour, cependant en pratique, il est très rare qu'un réseau de surveillance ou une étude clinique permette de recueillir des données d'incidence journalière. Les données brutes produites par SimFI ont donc été agrégées afin d'obtenir des incidences hebdomadaires pour la grippe et les infections à pneumocoque, ce qui correspond à la résolution temporelle généralement utilisée dans les études publiées.

D'autre part, dans les scénarios de simulation, plus l'interaction entre la grippe et le pneumocoque est forte plus le nombre annuel d'infections à pneumocoque est élevé. Afin que les scénarios soient comparables en terme d'incidence des infections à pneumocoque, la moyenne annuelle de ces infections sur les 3 000 années simulées a été normée sur la base de celle du scénario de référence. J'ai calculé le ratio entre la moyenne annuelle de chaque scénario et la moyenne annuelle du scénario de référence et l'ai appliqué aux incidences hebdomadaires des

infections à pneumocoque de chaque scénario, ainsi tous les scénarios ont la même moyenne annuelle globale.

Enfin, les jeux de données réels sur lesquels ces types d'analyses sont généralement effectuées couvrant rarement une période de plus de 10 ans, les 3 000 années de données simulées pour chaque scénario ont été subdivisées en 300 groupes de 10 années consécutives.

10.2 Méthodes de régressions

10.2.1 Modèle

Nous avons testé pour cette étude les trois types de régression les plus fréquemment utilisés dans les publications étudiant le lien entre la grippe et le pneumocoque : la régression linéaire, la régression de Poisson et la régression binomiale négative. Les équations (10.1) et (10.2) représentent les deux modèles de régression globaux qui ont été utilisés pour cette analyse.

$$F(I_t) = a + b * G_{t+i} + \epsilon_t \quad (10.1)$$

$$F(I_t) = a + b * G_{t+i} + c * \cos\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + d * \sin\left(\frac{2\pi t}{52}\right) + \epsilon_t \quad (10.2)$$

Où I_t représente le nombre d'infections à pneumocoque de la semaine t , G_{t+i} le nombre d'infections grippales de la semaine $t + i$ et ϵ_t l'erreur résiduelle à la semaine t .

$i \in [-10; 10]$, les valeurs négatives permettent de tester différents délais de l'effet de l'interaction de la grippe sur le pneumocoque (dans ce cas la grippe précède l'infection par le pneumocoque), tandis que les valeurs positives testent le cas où l'infection à pneumocoque précéderait l'infection par la grippe et servent de témoin quant à une possible direction de l'association détectée.

F représente la transformation appliquée selon le type de régression en jeu parmi les trois concernés, pour la régression linéaire F sera la fonction identité, pour les régressions de Poisson et binomiale négative il s'agira de la fonction \ln , la régression binomiale négative permettant de mieux prendre en compte des données très dispersées par rapport à la régression de Poisson. Pour plus de détails sur la définition théorique de ces différents modèles de régression, voir la section 3.2 page 16.

Les deux derniers termes de l'équation (10.2) permettent de prendre en compte la saisonnalité des infections à pneumocoque et de ne pas l'attribuer à l'interaction potentielle avec la grippe, puisque cette dernière présente elle-même une saisonnalité.

10.2.2 Régressions et analyse des résultats

Les régressions et analyses statistiques ont été effectuées avec la version 3.4.1 du logiciel R [107], l'ensemble de l'analyse étant distribuée sur la grille européenne de calcul EGI (« European Grid Infrastructure », <https://www.egi.eu>) à travers la plateforme OpenMOLE (<https://openmole.org>) [123–125].

Régressions

J'ai réalisé les régressions correspondant à chacune des combinaisons suivantes :

scénario de simulation {parmi les 30 simulés} ×
 type de régression {linéaire, Poisson, binomiale négative} ×
 modèle de régression {équation (10.1), équation (10.2)} ×
 décalage i {-10,...,10} ×
 groupe de données {parmi les 300 groupes}

Par exemple : scénario sans saison transmission 7, régression linéaire avec termes de saison, décalage de 3 semaines, années 21 à 30.

L'estimation de chaque modèle de régression a été effectuée avec les fonctions *lm*, *glm* et *glm.nb* du logiciel R pour les régressions linéaire, de Poisson et négative binomiale respectivement. Ces fonctions utilisent la méthode des moindres carrés pour estimer les paramètres de régression du modèle fourni.

Résultats

Pour chaque régression réalisée, j'ai appliqué le test de Student à la valeur estimée du coefficient de régression \hat{b} correspondant aux données de la grippe (cf équations (10.1) et (10.2)), afin de vérifier si ce paramètre est significativement différent de 0 :

$$t = \frac{\hat{b}}{SE_b} \quad (10.3)$$

où SE_b est l'erreur standard associée à b .

Pour chaque combinaison {scénario × type de régression × modèle de régression × décalage} j'ai calculé t_{moy} , la moyenne des t sur l'ensemble des 300 groupes.

Pour conclure quant à la significativité de la valeur obtenue, j'ai comparé t_{moy} en valeur absolue (puisque'il s'agit ici d'un test bilatéral) à la valeur du quantile à 95% de la table de Student. Ainsi, si $t_{moy} \in [-1, 96; 1, 96]$ alors nous considérons que \hat{b} n'est pas significativement différent de 0 et donc que l'association entre la grippe et le pneumocoque n'est pas significative, en revanche si t_{moy} est en-dehors de cet intervalle alors \hat{b} est significativement différent de 0 et une association est détectée entre les deux pathogènes pour la combinaison considérée.

10.3 Modèles dynamiques

Deux modèles dynamiques assez proches ont été proposés dans la littérature pour l'étude de l'interaction entre la grippe et le pneumocoque [56, 57]. Nous en avons repris un et l'avons utilisé pour analyser les données simulées avec SimFI pour chacun des scénarios et estimer les valeurs de ses paramètres d'interaction.

10.3.1 Modèle dynamique

Description

Ce modèle est basé sur celui publié par Opatowski *et al.* [56] et vise à reproduire la transmission du pneumocoque dans la population française et les infections de type méningite. Il s'agit d'un modèle compartimental déterministe Sensible-Colonisé-Sensible, schématisé sur la figure 10.3.



FIGURE 10.3 – Représentation schématique du modèle d'Opatowski *et al.* Les trois compartiments représentent la population sensible (S), colonisée (C) et infectée (I_{cum}). Les flèches représentent les taux de passage d'un compartiment à l'autre, avec $\beta(t)$ le taux de transmission du pneumocoque, $p(t)$ le taux d'infection et $1/\lambda$ la durée de colonisation par le pneumocoque.

Dans ce modèle, la transmission de la grippe n'est pas modélisée explicitement dans la population. Elle est liée aux deux paramètres d'interaction, qui interviennent sur la transmission et la pathogénicité du pneumocoque à travers les paramètres β et p et qui sont définis ci-dessous. L'exposition aux antibiotiques est également prise en compte dans le modèle original mais nous l'avons laissée de côté ici puisqu'il ne s'agit pas de l'objectif de cette étude.

Équations du modèle

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = \lambda C(t) - \beta(t) \frac{S(t)C(t)}{N} \\ \frac{dC}{dt} = -\lambda C(t) + \beta(t) \frac{S(t)C(t)}{N} \\ \frac{dI_{cum}}{dt} = p(t)C(t) \end{array} \right. \left\{ \begin{array}{l} \beta(t) = \beta_0(1 + \xi \times F(t)) \\ p(t) = p_0(1 + \pi \times F(t)) \end{array} \right. \quad (10.4)$$

où N correspond au nombre total d'individus dans la population, I_{cum} représente l'incidence cumulée des cas d'infections à pneumocoque et $F(t)$ l'incidence par personne de la grippe à la semaine t .

$\beta(t)$ est le taux de transmission du pneumocoque à la semaine t . Il dépend de β_0 , qui correspond au taux de transmission intrinsèque du pneumocoque, de ξ qui est le paramètre représentant l'impact de l'infection par la grippe sur la transmission du pneumocoque et de l'incidence de la grippe $F(t)$.

$p(t)$ correspond au taux d'infection par le pneumocoque chez les colonisés à la semaine t . Il dépend de p_0 , qui correspond au taux d'infection intrinsèque du pneumocoque, de π qui est le paramètre représentant l'impact de l'infection par la grippe sur la pathogénicité du pneumocoque et de l'incidence de la grippe $F(t)$.

Les valeurs des paramètres du modèle sont récapitulées dans le tableau 10.2.

10.3.2 Estimation des paramètres d'interaction

J'ai estimé les différents paramètres en maximisant la vraisemblance du modèle dynamique à l'aide d'un algorithme génétique. Les intervalles de confiance pour chacun des paramètres ont ensuite été obtenus grâce à la réalisation de profils de vraisemblance.

Cette méthode nécessitant des temps de calcul très longs, l'estimation a été faite pour un seul groupe aléatoire de 10 ans de données simulées pour chacun des scénarios d'interaction et non pas sur les 300 groupes de 10 ans disponibles.

TABLE 10.2 – Valeurs des paramètres du modèle d'Opatowski *et al.*

Paramètre	Description	Valeur
N	Taille de la population	100 000 individus
λ	Taux de décolonisation	$1/3$ semaine ⁻¹
β_0	Taux de transmission intrinsèque	estimé (semaine ⁻¹)
ξ	Interaction sur la transmission	estimé
p_0	Taux de pathogénicité intrinsèque	estimé (semaine ⁻¹)
π	Interaction sur la pathogénicité	estimé

Estimation du maximum de vraisemblance

Calcul de la vraisemblance La définition de la vraisemblance est donnée par l'équation (10.5), où θ correspond au jeu de paramètres testé. I^{obs} et C^{obs} représentent les données d'incidence des infections à pneumocoque dans les données simulées par SimFI (données observées) et le nombre moyen de personnes colonisées par le pneumocoque (fixé à 30% de la population totale), tandis que I^{mod} et C^{mod} correspondent respectivement aux données d'incidence des infections à pneumocoque pour le jeu de paramètres θ et au nombre moyen de personnes colonisées par le pneumocoque dans les données produites par le modèle compartimental. L'estimateur $\hat{\theta}$ du jeu de paramètres θ est celui qui permet de maximiser la vraisemblance.

$$\begin{aligned} V_{\theta} &= P(C^{\text{obs}}|C^{\text{mod}}, \theta) \times P(I^{\text{obs}}|I^{\text{mod}}, \theta) \\ &= P(C^{\text{obs}}|C^{\text{mod}}, \theta) \times \prod_{t=1}^n P(I_t^{\text{obs}}|I_t^{\text{mod}}, \theta) \end{aligned} \quad (10.5)$$

En faisant l'hypothèse d'une loi de Poisson sur nos données, la vraisemblance peut s'écrire selon l'équation (10.6) :

$$V_{\theta} = e^{-C^{\text{mod}}} \frac{(C^{\text{mod}})^{C^{\text{obs}}}}{(C^{\text{obs}})!} \prod_{t=1}^n \left[e^{-I_t^{\text{mod}}} \frac{(I_t^{\text{mod}})^{I_t^{\text{obs}}}}{(I_t^{\text{obs}})!} \right] \quad (10.6)$$

En pratique, nous avons choisi de maximiser la log-vraisemblance $LV_{\theta} = \ln(V_{\theta})$ pour des raisons computationnelles.

Maximisation de la vraisemblance Nous avons utilisé l'agorithme génétique NSGA-2 (Nondominated Sorting Genetic Algorithm 2) [126] à travers la plateforme OpenMOLE [123–125] (<https://openmole.org>) afin de maximiser la vraisemblance. Cette étape est aussi appelée étape de calibration du modèle.

Brièvement, cet algorithme comporte les étapes suivantes :

1. Initialisation d'un ensemble de jeux de paramètres $\{\theta_1, \dots, \theta_N\}$ de manière aléatoire,
2. Calcul de la vraisemblance pour chacun des θ_i , $i \in \{1, N\}$,
3. Sélection de K jeux de paramètres selon leur vraisemblance, par une méthode de tri rapide non dominé (plus de détails en annexe B.3 page 156),
4. Génération de $N - K$ nouveaux jeux de paramètres par mutation et recombinaison des jeux déjà sélectionnés [127],
5. Calcul de la vraisemblance pour chacun des nouveaux θ_i , $i \in \{1, N\}$,

6. Vérification de la condition d'arrêt (temps de calcul écoulé, nombre d'itérations, valeur de vraisemblance prédéfinie...),
7. Arrêt ou retour à l'étape 3.

Calcul des intervalles de confiance

Afin d'obtenir des intervalles de confiance pour les estimations de chacun des paramètres du modèle, des profils de vraisemblance ont été réalisés pour chacun d'entre eux. Ils ont été effectués sur la plateforme OpenMOLE grâce à une méthode développée par Reuillon *et al.* [128].

Description de l'algorithme Le profil d'un paramètre x_1 est établi en calibrant le modèle successivement dans un nombre fixé de sous-intervalles de l'intervalle de variation global de x_1 . Pour une valeur de x_1 dans chacun de ces sous-intervalles, le modèle est optimisé en faisant varier les autres paramètres de manière à minimiser la fonction objectif choisie (ici l'inverse de la vraisemblance). La courbe représentant l'ensemble des valeurs minimales de la fonction objectif dans chacun des sous-intervalles en fonction des valeurs correspondantes de x_1 constitue le profil de x_1 . Un schéma de l'algorithme est présenté dans la figure 10.4 page 76.

Parcourir l'espace des paramètres Le tableau 10.3 récapitule les intervalles de variation et le nombre de sous-intervalles choisis pour chacun des paramètres à estimer. Les intervalles de variations de β_0 et p_0 ont été définis empiriquement, ceux de ξ et π sont bornés à gauche afin de toujours garder un taux de transmission positif et ont une borne droite suffisamment grande pour couvrir tous les scénarios à tester.

TABLE 10.3 – Intervalles de variation et nombres de sous-intervalles pour la réalisation des profils de calibration de chaque paramètre à estimer dans le modèle.

Paramètre	Intervalle de variation	Nombre de sous-intervalles
β_0	[0,3 ; 0,7]	200
ξ	[-0,001 ; 150]	300
p_0	[3 ; 4]	200
π	[-0,001 ; 650]	1 300

Intervalle de confiance Lorsque le profil d'un paramètre est établi, la valeur estimée pour ce paramètre est celle correspondant au maximum de log-vraisemblance. L'intervalle de confiance à 95% de cette valeur est établi à partir de celui du maximum de log-vraisemblance, qui est défini comme :

$$IC_{LV_\theta} = \left[\max(LV_\theta) - \frac{\chi_{1-\alpha}^2(1)}{2}; \max(LV_\theta) \right] \quad (10.7)$$

L'intervalle de confiance à 95% est obtenu pour $\alpha = 5\%$.

Les bornes de l'intervalle de confiance de la valeur du paramètre sont alors définies comme les intersections du profil avec la borne inférieure de IC_{LV_θ} (voir la figure 10.5) page 77).

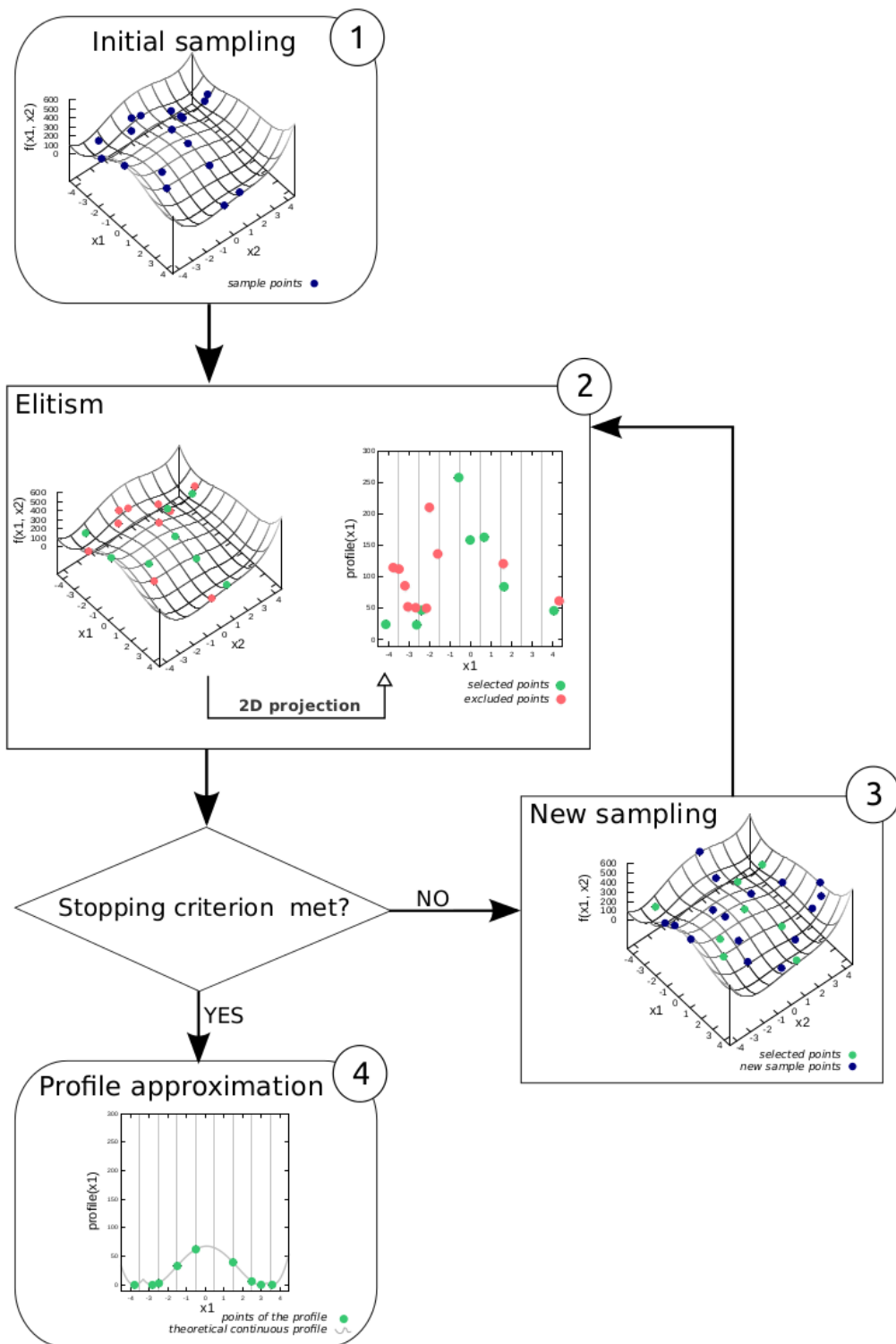


FIGURE 10.4 – Représentation de l'algorithme de création du profil de calibration d'un paramètre x_1 , à travers la fonction objectif f qui dépend des paramètres x_1 et x_2 . Cette figure provient de l'article de Reuillon *et al.* [128].

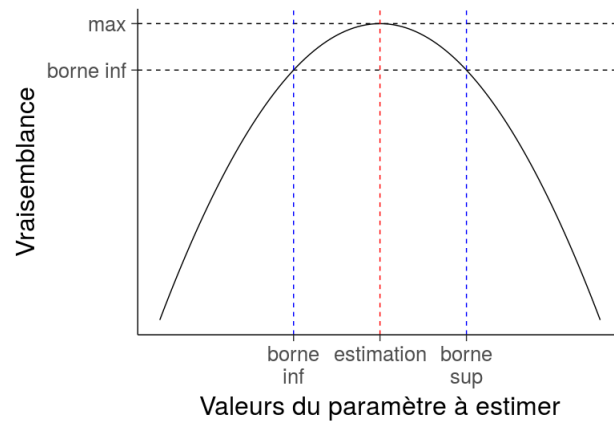


FIGURE 10.5 – Représentation graphique du calcul de l'intervalle de confiance d'un paramètre à partir de son profil.

Chapitre

11

Résultats

11.1 Données simulées

Une partie des données d'incidence simulées avec SimFI et utilisées lors des analyses présentées dans cette étude sont illustrées sur les figures 11.1 et 11.2. Les deux cas envisagés concernant la saisonnalité intrinsèque des infections à pneumocoque sont distingués (voir la section 10.1.1 page 68).

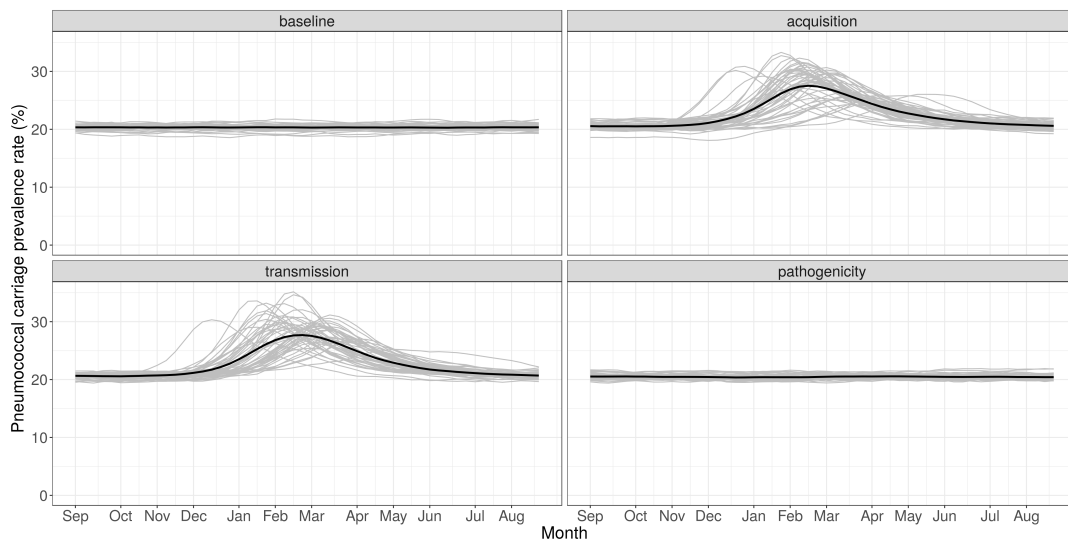


FIGURE 11.1 – Taux de prévalence du portage du pneumocoque pour le scénario de référence et les scénarios d'interaction correspondant à un excès de cas d'infection à pneumocoque de 10%. 50 itérations du modèle sont représentées (courbes grises), ainsi que l'incidence moyenne de ces 50 itérations (courbe noire).

Portage En ce qui concerne le portage du pneumocoque dans la population (figure 11.1 page 79), les seules variations visibles sont celles observées dans le cas des scénarios d'interaction portant sur l'acquisition et la transmission, puisque ces mécanismes d'interaction agissent au moment de la transmission du pneumocoque. Lors de l'épidémie de grippe, il y a une augmentation de la prévalence du portage du pneumocoque pour ces scénarios.

Incidence sans saison intrinsèque des infections à pneumocoque Lorsqu'il n'y a pas de saisonnalité intrinsèque appliquée aux infections à pneumocoque (colonne de gauche de la figure 11.2 page 81), leur incidence hebdomadaire reste constante tout au long de l'année dans le cas du scénario de référence. Dans le cas des scénarios d'interaction, une très légère hausse au moment de l'épidémie de grippe est observée. Cette hausse survient quelques semaines après le pic épidémique dans le cas des mécanismes d'interaction sur l'acquisition et la transmission, en même temps que le pic épidémique pour le mécanisme sur la pathogénicité.

Incidence avec saison intrinsèque des infections à pneumocoque Lorsqu'une saisonnalité existe sur la probabilité de développer une infection à pneumocoque (colonne de droite de la figure 11.2 page 81), l'incidence hebdomadaire de ces infections présente bien une forme sinusoïdale suivant celle de la saisonnalité intrinsèque. Le maximum de cette courbe sinusoïdale se produit en janvier dans le cas du scénario de référence, mais il est décalé vers le moment du pic épidémique dans les scénarios avec une interaction.

11.2 Régressions

Les résultats présentés ici sont ceux obtenus pour la régression de Poisson, les résultats obtenus pour les régressions linéaire et binomiale négative étant très similaires. Les figures correspondant à ces régressions sont présentées en annexe B.1 page 151.

11.2.1 Sans saison intrinsèque des infections à pneumocoque

Les résultats du test t de Student correspondant aux résultats des régressions sur les données simulées sans saison intrinsèque des infections à pneumocoque sont représentés sur la figure 11.3 page 84.

Scénario de référence

Aucune association entre la grippe et le pneumocoque n'est détectée dans le cas du scénario de référence, puisque tous les points sont situés dans l'intervalle $[-1,96 ; 1,96]$.

Seuil de détection

Pour les autres scénarios, une association entre grippe et pneumocoque est détectée pour au moins un des décalages temporels dès lors que la force de l'interaction simulée dépasse un seuil. Ce seuil est variable selon le mécanisme d'interaction et le modèle de régression.

Lorsqu'il n'y a pas de variables de saison incluses dans le modèle de régression, une association est détectée pour tous les scénarios correspondant à un excès de cas d'infection à pneumocoque supérieur à 2% (c'est-à-dire $A > 2$, $\Theta > 2$ et $\Pi > 5$, voir le tableau 10.1 page 70).

Lorsque des variables de régression prenant en compte une saisonnalité sont introduites, ce seuil passe à 5% dans le cas des mécanismes sur l'acquisition et la transmission ($A > 4$ et $\Theta > 4$)

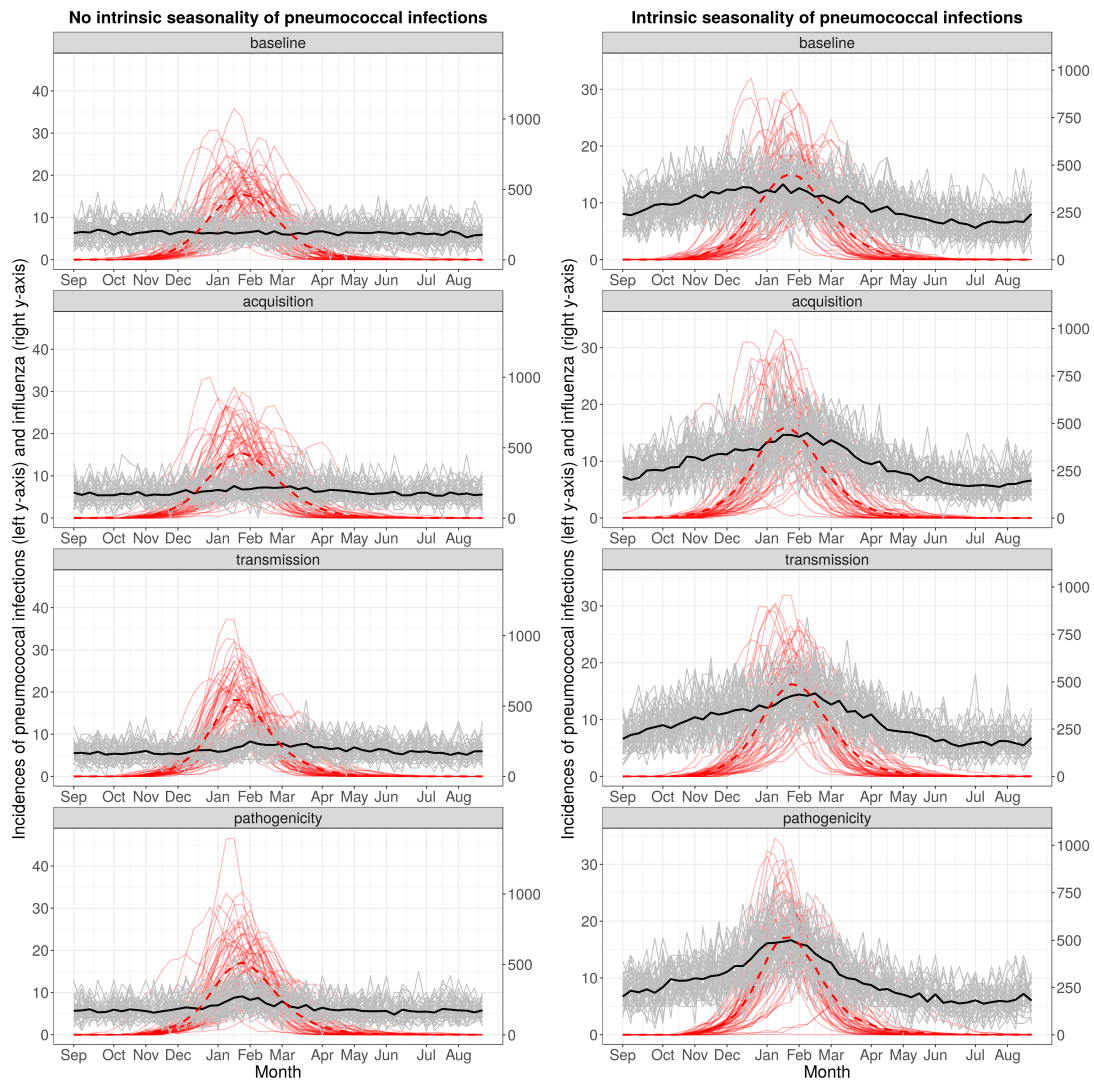


FIGURE 11.2 – Incidence hebdomadaire pour 100 000 personnes de cas de grippe (courbes rouges) et d'infections à pneumocoque (courbes grises). 50 itérations du modèle sont représentées, ainsi que l'incidence moyenne de ces 50 itérations (courbe noire pour le pneumocoque, courbe rouge pointillée pour la grippe). Dans la colonne de gauche il n'y a pas de saisonnalité intrinsèque des infections à pneumocoque modélisée, alors qu'une telle saisonnalité existe dans les données de la colonne de droite. La première ligne présente le scénario de référence, aucun mécanisme d'interaction n'est activé. Les autres lignes représentent les trois différents mécanismes d'interaction, avec des forces d'interaction correspondant à un excès de cas d'infections à pneumocoque de 10%, c'est-à-dire $A = 10$ (deuxième ligne), $\Theta = 7$ (troisième ligne) et $\Pi = 22$ (quatrième ligne à gauche) ou $\Pi = 20$ (quatrième ligne à droite).

mais reste à 2% pour le mécanisme sur la pathogénicité ($\Pi > 5$). Une petite partie de la saisonnalité introduite par l'effet de la grippe sur les infections à pneumocoque est attribuée aux variables de régression saisonnières et non pas à l'interaction avec la grippe.

Force de l'association

L'allure des courbes pour les scénarios des mécanismes portant sur l'acquisition et la transmission se ressemblent beaucoup. L'association la plus forte est détectée pour des décalages entre les séries d'incidence de la grippe et des infections à pneumocoque entre -3 et -4 semaines quel que soit le scénario considéré.

D'autre part, plus la force de l'interaction augmente, plus le maximum de la courbe se décale vers la droite, c'est-à-dire que l'association est détectée pour des décalages plus faibles.

Enfin, la force de l'association détectée est plus faible dans le cas où le modèle de régression comporte des variables explicatives saisonnières.

Causalité et association

Les courbes correspondant aux scénarios du mécanisme sur la pathogénicité sont symétriques par rapport au décalage nul, aucune conclusion ne peut donc être tirée sur le sens de l'association détectée par la régression.

En revanche pour les mécanismes sur l'acquisition et la transmission, les associations détectées correspondent majoritairement à des décalages négatifs (qui signifient que la grippe précède les infections à pneumocoque). Dans ce cas, le sens de l'association détectée par la régression est le même que celui qui a été simulé dans les données.

11.2.2 Avec hypothèse de saison intrinsèque des infections à pneumocoque

Les résultats des régressions sur les données simulées avec une saison intrinsèque des infections à pneumocoque sont représentés sur la figure 11.4 page 85.

Scénario de référence

Aucune association entre la grippe et le pneumocoque n'est détectée dans le cas du scénario de référence pour le modèle de régression comprenant des variables saisonnières. Dans le cas où le modèle de régression ne comprend pas de variables de saison, étant donné que les infections à pneumocoque sont simulées avec une saisonnalité intrinsèque, sans surprise, une association avec la grippe est détectée à tort pour la plupart des décalages.

Seuil de détection

Pour le reste des scénarios de la colonne de droite (modèle de régression avec variables saisonnières), le poids des infections à pneumocoque causées par la grippe doit être supérieur à 2% pour qu'une association soit détectée entre grippe et pneumocoque (*i.e.* des forces d'interaction telles que $A > 2$, $\Theta > 2$ et $\Pi > 5$).

Dans la colonne de gauche, comme c'est le cas pour le scénario de référence et sans surprise, la saisonnalité intrinsèque des infections à pneumocoque est attribuée à tort à une association entre la grippe et le pneumocoque, quels que soient le scénario d'interaction et le décalage temporel.

Force de l'association

L'allure des courbes pour les scénarios des mécanismes portant sur l'acquisition et la transmission se ressemblent également beaucoup. L'association la plus forte est détectée pour des décalages entre les séries d'incidence de la grippe et des infections à pneumocoque entre -3 et -2 semaines quel que soit le scénario considéré.

Encore une fois, plus la force de l'interaction augmente, plus le maximum de la courbe se décale vers la droite. Dans le cas du mécanisme sur la transmission, l'association maximale est par exemple détectée avec un décalage de -4 semaines pour une force d'interaction $\Theta = 3$, alors que pour la force d'interaction $\Theta = 15$, l'association maximale est détectée avec un décalage de -2 semaines.

Causalité et association

Les courbes correspondant aux scénarios du mécanisme sur la pathogénicité sont de nouveau symétriques par rapport au décalage nul, encore une fois aucune conclusion ne peut être tirée sur le sens de l'association détectée par la régression.

En revanche pour les mécanismes sur l'acquisition et la transmission, les associations détectées correspondent majoritairement à des décalages négatifs. Le sens de l'association détectée dans ces cas là correspond donc bien à celui qui a été simulé : un effet de la grippe sur les infections à pneumocoque.

11.3 Modèle dynamique

J'ai estimé les quatre paramètres du modèle (voir le tableau 10.2 page 74) pour tous les scénarios simulés, avec ou sans hypothèse de saison intrinsèque sur les infections à pneumocoque. Ces estimations ont été effectuées sur un groupe aléatoire de 10 ans de données simulées, parmi les 300 groupes de 10 ans disponibles pour chaque scénario.

11.3.1 Sans saison intrinsèque des infections à pneumocoque

Paramètres de transmission et infection

Les estimations des deux paramètres β_0 et p_0 (représentant respectivement les taux de transmission et de pathogénicité intrinsèques du modèle) sont stables sur l'ensemble des scénarios :

$$\begin{aligned} \beta_0 &= 0,464 && [0,459; 0,469]_{IC\ 95\%} \\ p_0 &= 2,009 \times 10^{-4} && [1,936 \times 10^{-4}; 2,084 \times 10^{-4}]_{IC\ 95\%} \end{aligned} \quad (11.1)$$

En effet, les valeurs de ces paramètres ne dépendent pas de la présence d'une interaction ou non et nous nous attendions donc à ce que les valeurs estimées soient similaires d'un scénario à l'autre.

Paramètres d'interaction

Les deux paramètres d'interaction présents dans le modèle (ξ pour l'interaction sur la transmission et π pour l'interaction sur la pathogénicité) ont été estimés pour chacun des scénarios. Ces estimations sont présentées dans le tableau 11.1 page 86.

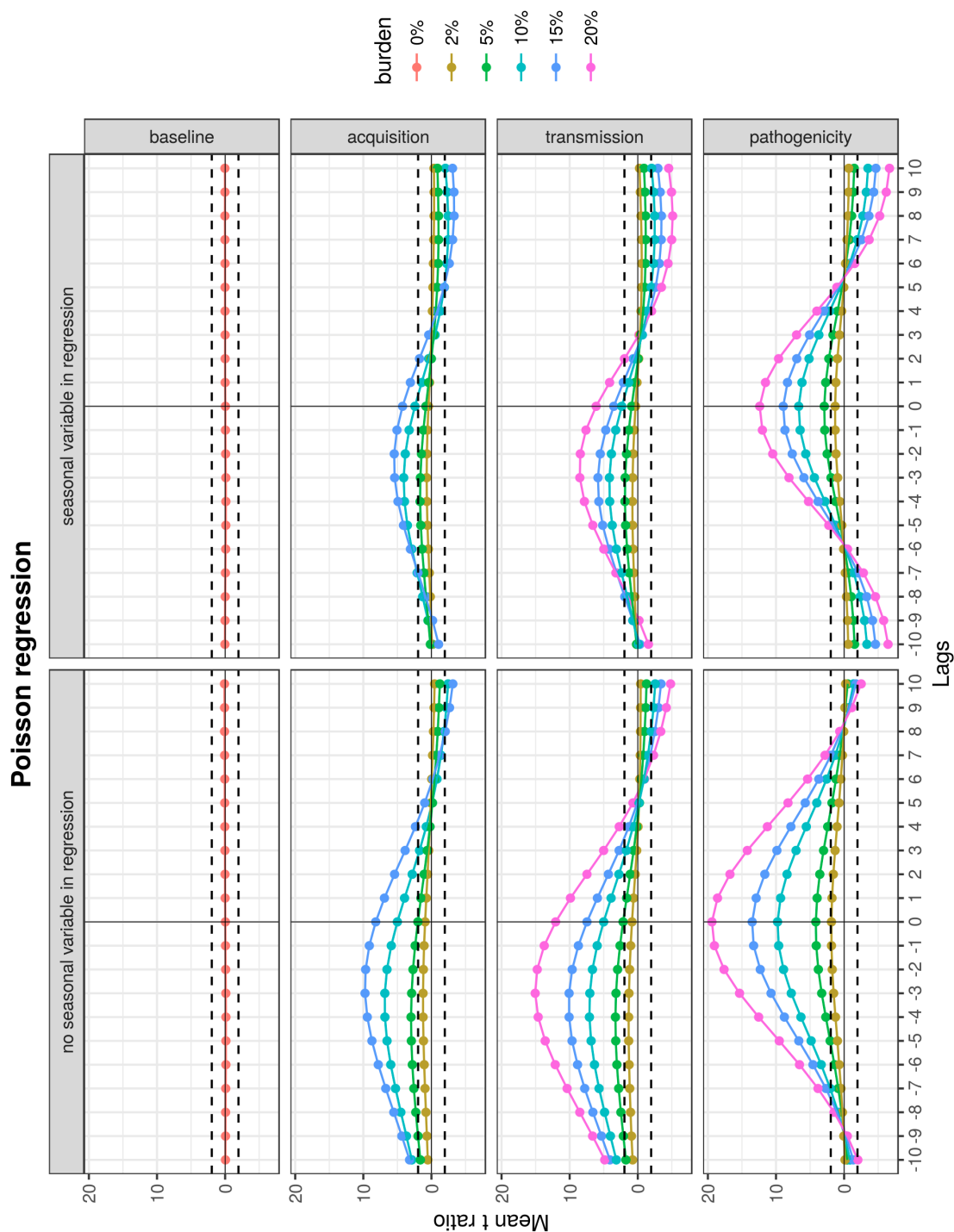


FIGURE 11.3 – Moyenne des t ratio (résultat du test de Student) du paramètre de régression de la grippe sur les 300 régressions par scénario dans le cas où il n'y a pas de saison intrinsèque sur les infections à pneumocoque. Chaque point représente une régression, le décalage temporel entre la série d'incidence des infections à pneumocoque et celle de l'incidence de la grippe est représenté en abscisse. La partie gauche correspond aux modèles de régression sans variables saisonnières dans la régression tandis que dans la partie droite les modèles de régression comprenaient ces termes saisonniers. Les lignes pointillées représentent les limites de significativité du t ratio, calculées à partir du quantile à 95% de la loi de Student $[-1,96; 1,96]$, les points en-dehors de cet intervalle sont significativement différents de 0.

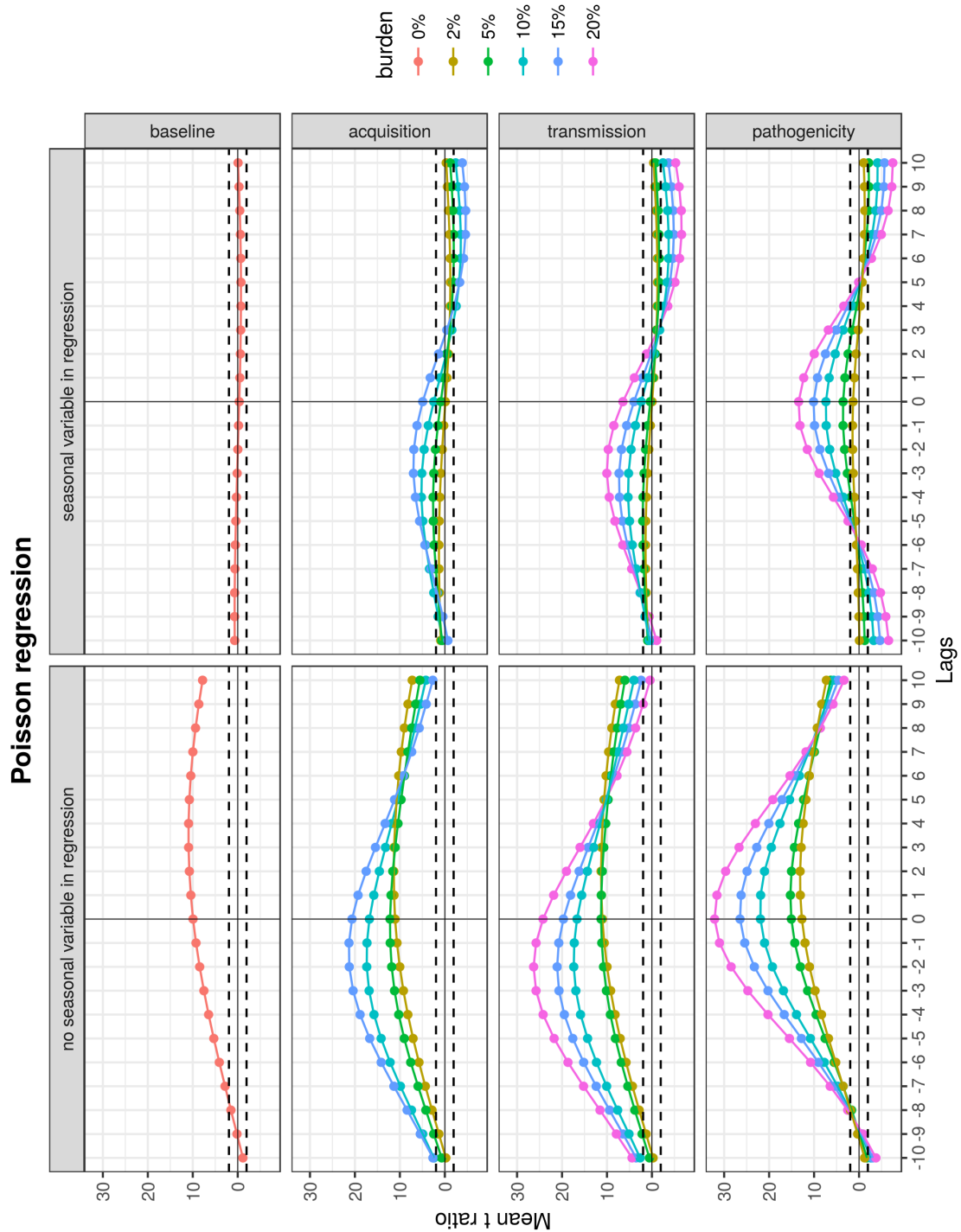


FIGURE 11.4 – Moyenne des t ratio (résultat du test de Student) du paramètre de régression de la grippe sur les 300 régressions par scénario dans le cas où il y a une saison intrinsèque sur les infections à pneumocoque. Chaque point représente une régression, le décalage temporel entre la série d'incidence des infections à pneumocoque et celle de l'incidence de la grippe est représenté en abscisse. La partie gauche correspond aux modèles de régression sans variables saisonnières dans la régression tandis que dans la partie droite les modèles de régression comprenaient ces termes saisonniers. Les lignes pointillées représentent les limites de significativité du t ratio, calculées à partir du quantile à 95% de la loi de Student $[-1, 96; 1, 96]$, les points en-dehors de cet intervalle sont significativement différents de 0.

TABLE 11.1 – Estimations des paramètres d'interaction du modèle d'Opatowski *et al.* et leurs intervalles de confiance à 95%. ξ est le paramètre portant sur la transmission et π celui portant sur la pathogénicité. Les valeurs significativement supérieures à 0 sont présentées en rouge.

Excès d'infections à pneumocoque	Force d'interaction correspondante	ξ	IC 95%	π	IC 95%
Scénario de référence					
0%	$A = \Theta = \Pi = 1$	13,338	[-0,001 ; 27,022]	2,256	[-0,001 ; 2,256]
Mécanisme sur l'acquisition					
2%	$A = 2$	10,830	[-0,001 ; 29,633]	-0,001	[-0,001 ; 32,855]
5%	$A = 4$	21,335	[4,672 ; 37,676]	0,567	[-0,001 ; 20,414]
10%	$A = 10$	50,730	[29,373 ; 75,536]	19,070	[-0,001 ; 57,144]
15%	$A = 50$	31,834	[11,847 ; 54,005]	44,755	[31,402 ; 84,857]
Mécanisme sur la transmission					
2%	$\Theta = 2$	12,072	[-0,001 ; 25,038]	-0,001	[-0,001 ; 18,234]
5%	$\Theta = 4$	23,513	[8,185 ; 41,510]	-0,001	[-0,001 ; 35,711]
10%	$\Theta = 7$	38,882	[18,480 ; 62,027]	12,683	[-0,001 ; 44,944]
15%	$\Theta = 10$	48,702	[26,963 ; 72,109]	26,557	[23,194 ; 62,342]
20%	$\Theta = 17$	83,995	[56,700 ; 114,540]	52,617	[46,278 ; 86,510]
Mécanisme sur la pathogénicité					
2%	$\Pi = 5$	-0,001	[-0,001 ; 12,674]	40,992	[-0,001 ; 40,992]
5%	$\Pi = 10$	1,471	[-0,001 ; 10,113]	30,880	[10,916 ; 49,618]
10%	$\Pi = 22$	1,556	[-0,001 ; 17,130]	115,040	[88,536 ; 148,685]
15%	$\Pi = 32$	-0,001	[-0,001 ; 7,587]	152,122	[134,600 ; 178,459]
20%	$\Pi = 50$	-0,001	[-0,001 ; 6,066]	283,265	[225,215 ; 290,856]

Scénario de référence Aucun des deux paramètres d'interaction n'est significativement différent de 0 dans le cas du scénario de référence, aucune interaction n'est détectée dans ce scénario.

Seuil de détection

Interaction sur la transmission (ξ) Une telle interaction est détectée dans tous les scénarios correspondant aux mécanismes sur l'acquisition et la transmission, excepté lorsque la force de l'interaction est égale à 2. Pour ces deux scénarios, la valeur du paramètre ξ n'est pas significativement différente de 0.

Dans le cas des scénarios correspondant au mécanisme sur la pathogénicité, l'interaction sur la transmission n'est jamais détectée de manière significative.

Interaction sur la pathogénicité (π) Cette interaction est détectée dans tous les scénarios correspondant au mécanisme sur la pathogénicité, hormis lorsque la force de l'interaction vaut 5. Dans le cas du mécanisme sur la transmission, une interaction sur la pathogénicité du pneumocoque est détectée à partir d'une force d'interaction de 10. Enfin, l'interaction représentée par le paramètre π est détectée uniquement pour une force d'interaction valant 50 dans le cas des scénarios correspondant au mécanisme sur l'acquisition.

Force de l'interaction Lorsque le seuil de détection est dépassé, les valeurs d'interaction attribuées à ξ et π croissent avec la force de l'interaction simulée dans les données.

11.3.2 Avec hypothèse de saison intrinsèque des infections à pneumocoque

Paramètres de transmission et infection

Les estimations des deux paramètres β_0 et p_0 (représentant respectivement les taux de transmission et de pathogénicité intrinsèques du modèle) sont stables sur l'ensemble des scénarios :

$$\begin{aligned}\beta_0 &= 0,460 && [0,454; 0,466]_{\text{IC } 95\%} \\ p_0 &= 2,692 \times 10^{-4} && [2,600 \times 10^{-4}; 2,786 \times 10^{-4}]_{\text{IC } 95\%}\end{aligned}\quad (11.2)$$

Ces valeurs ne dépendent pas de la présence d'une interaction, mais on note cependant une légère augmentation de la valeur de p_0 par rapport au cas sans saison intrinsèque sur les infections à pneumocoque.

Paramètres d'interaction

Les deux paramètres d'interaction présents dans le modèle (ξ pour l'interaction sur la transmission et π pour l'interaction sur la pathogénicité) ont été estimés pour chacun des scénarios. Ces estimations sont présentées dans le tableau 11.2.

TABLE 11.2 – Estimations des paramètres d'interaction du modèle d'Opatowski *et al.* et leurs intervalles de confiance à 95%. ξ est le paramètre portant sur la transmission et π celui portant sur la pathogénicité. Les valeurs significativement supérieures à 0 sont présentées en rouge.

Excès d'infections à pneumocoque	Force d'interaction correspondante	ξ	IC 95%	π	IC 95%
Scénario de référence					
0%	$A = \Theta = \Pi = 1$	-0,001	[-0,001 ; 4,545]	100,830	[81,944 ; 130,066]
Mécanisme sur l'acquisition					
2%	$A = 2$	-0,001	[-0,001 ; 13,514]	78,581	[54,983 ; 98,001]
5%	$A = 4$	-0,001	[-0,001 ; 9,000]	121,619	[97,783 ; 146,023]
10%	$A = 10$	16,355	[2,481 ; 31,022]	164,999	[130,986 ; 203,863]
15%	$A = 50$	31,987	[17,467 ; 49,005]	162,158	[126,795 ; 199,617]
Mécanisme sur la transmission					
2%	$\Theta = 2$	-0,001	[-0,001 ; 6,007]	82,425	[65,134 ; 100,587]
5%	$\Theta = 3$	0,036	[0,036 ; 7,536]	92,008	[67,739 ; 117,020]
10%	$\Theta = 7$	25,631	[11,956 ; 40,504]	142,500	[112,488 ; 177,552]
15%	$\Theta = 10$	35,258	[20,992 ; 51,001]	143,008	[113,975 ; 177,124]
20%	$\Theta = 15$	31,047	[15,950 ; 47,023]	202,876	[166,739 ; 247,408]
Mécanisme sur la pathogénicité					
2%	$\Pi = 5$	-0,001	[-0,001 ; 5,504]	111,008	[89,259 ; 133,520]
5%	$\Pi = 10$	-0,001	[-0,001 ; 2,533]	158,329	[132,847 ; 186,098]
10%	$\Pi = 20$	-0,001	[-0,001 ; 2,019]	219,443	[192,420 ; 249,370]
15%	$\Pi = 28$	-0,001	[-0,001 ; 2,023]	277,766	[245,166 ; 311,543]
20%	$\Pi = 40$	-0,001	[-0,001 ; 1,641]	365,054	[325,374 ; 400,138]

Scénario de référence Dans ce scénario, la saisonnalité des infections à pneumocoque est attribuée à des interactions avec la grippe par une augmentation de la pathogénicité ($\pi > 0$).

Seuil de détection

Interaction sur la transmission (ξ) Une augmentation de la transmission liée à l'interaction avec la grippe est détectée pour les scénarios correspondant aux mécanismes sur l'acquisition et la transmission lorsque la force de l'interaction est telle que $A > 4$ et $\Theta > 2$ respectivement. Dans le cas des scénarios correspondant au mécanisme sur la pathogénicité, aucune interaction n'est détectée.

Interaction sur la pathogénicité (π) Cette interaction est toujours détectée, pour tous les scénarios, quelle que soit la force de l'interaction simulée.

Force de l'interaction Lorsque le seuil de détection est dépassé, les valeurs d'interaction attribuées à ξ restent semblables pour les différentes forces d'interaction simulées dans les données. En ce qui concerne les valeurs de π , elles croissent avec la force d'interaction.

Chapitre

12

Discussion

12.1 Rappel des résultats

Nous avons testé différentes méthodes de détection d'une association entre des données d'incidence de grippe et d'infections à pneumocoque, en les appliquant sur les données simulées avec le modèle SimFI (*cf* partie I). Les résultats obtenus sont similaires entre les différentes méthodes : détection d'une association entre grippe et pneumocoque au-delà d'un seuil (variable selon la méthode) et importance de prendre en compte la saisonnalité présente dans les données.

12.1.1 Seuil de détection

Les modèles de régression et le modèle dynamique ont tous montré la présence d'un seuil en-dessous duquel l'interaction n'est pas détectée. Ce seuil varie entre des forces d'interaction de 2 et 4 pour les mécanismes portant sur l'acquisition et la transmission, et entre 5 et 10 pour le mécanisme portant sur la pathogénicité dans les modèles de régression.

Si l'interaction réelle entre la grippe et les infections à pneumocoque a une force proche de ces valeurs de seuil, nos résultats suggèrent que ces méthodes ne seront pas en mesure de la détecter de manière significative sur un jeu de données restreint alors que l'impact de l'interaction au niveau individuel est très fort. Pour rappel, une force d'interaction de 5 signifie que la probabilité correspondante (d'acquérir, de transmettre ou de développer une infection selon le mécanisme considéré) est multipliée par 5.

De plus, les effectifs d'infections à pneumocoque que nous avons simulés ici sont relativement grands. Les infections invasives à pneumocoque, très souvent analysées dans les études de ce type, ont par exemple une incidence bien moins élevée en France que celle des pneumonies à pneumocoque, simulée pour cette étude. Une étude sur d'autres types d'infections à pneumocoque pourrait donc apporter des informations supplémentaires sur la capacité des différentes méthodes à détecter une association avec la grippe.

12.1.2 Saisonnalité

La saisonnalité des infections à pneumocoque et sa prise en compte ou non dans les modèles a une grande importance sur les résultats que nous avons obtenus quant à la détection d'une association entre la grippe et les infections à pneumocoque, comme le montrent les figures 11.3 et 11.4 pages 84 et 85, ainsi que sur l'estimation des paramètres d'interaction du modèle dynamique (tableaux 11.1 et 11.2 pages 86 et 87).

D'une part, la grippe est saisonnière et son interaction avec le pneumocoque induit une saisonnalité des infections à pneumocoque. D'autre part, les infections à pneumocoque peuvent elles-même présenter une saisonnalité intrinsèque, non causée par la grippe. Si c'est le cas, intégrer des variables explicatives saisonnières dans le modèle de régression est indispensable au risque d'observer des résultats donnant une association extrêmement forte entre la grippe et les infections à pneumocoque même lorsqu'il n'en existe aucune (colonne de gauche de la figure 11.4 page 85). De la même manière, l'utilisation d'un modèle dynamique ne prenant pas en compte une possible saisonnalité des données donne lieu à l'estimation systématique d'une très forte interaction entre la grippe et le pneumocoque (sur la pathogénicité du pneumocoque ici, cf tableau 11.2 page 87) pour artificiellement reproduire une saisonnalité des infections à pneumocoque.

Différentes formes de saison intrinsèque ont été testées dans le cadre de cette étude : une fonction créneau et différentes fonctions sinusoidales. C'est finalement une fonction sinusoidale avec un maximum coïncidant avec le minimum de température moyen en France qui nous a semblé la plus appropriée pour représenter la saisonnalité des pneumonies à pneumocoque, au vu des données d'incidence françaises dont nous disposons.

12.1.3 Délai de l'interaction

Dans le cas des modèles de régression, nous avons observé pour tous les scénarios d'interaction testés qu'une association était détectable pour des délais entre les données de grippe et d'infections à pneumocoque pouvant s'étaler sur plusieurs semaines, l'association détectée étant maximale pour des délais de 2 à 3 semaines. Ce délai avant que l'interaction de la grippe sur le pneumocoque n'ait un impact visible sur l'incidence des infections à pneumocoque peut s'expliquer par l'histoire naturelle de la bactérie. En effet, la présence d'une période de colonisation avant le développement potentiel d'une infection retarde l'observation de l'effet de l'interaction dans le cas des mécanismes portant sur l'acquisition et la transmission, qui agissent au moment de la colonisation, contrairement au mécanisme sur la pathogénicité qui intervient directement au moment de l'infection.

12.2 Comparaison aux résultats des autres études

12.2.1 Modèles de régression

Les études qui utilisent des modèles de régression afin d'étudier les associations entre des virus respiratoires et différentes infections à pneumocoque font état de résultats très variables. En ce qui concerne les associations entre la grippe et les infections à pneumocoque, les résultats publiés rapportent des associations pouvant être d'intensité forte [56, 118, 122], moyenne [109, 116, 121] ou faible [60, 104].

Nos résultats suggèrent que même une interaction forte au niveau individuel ne pourrait qu'être difficilement détectée au niveau de la population. Le type et la qualité des données utilisées

ainsi que le nombre de saisons épidémiologiques étudiées pourraient donc influencer fortement sur les résultats obtenus, de même que le modèle de régression utilisé et les variables testées ont certainement une grande importance sur les résultats. Cependant, le fait que les études citées ci-dessus parviennent tout de même à détecter une association entre les pathogènes au niveau de la population laisse sous-entendre que la force du mécanisme d'interaction au niveau individuel pourrait être conséquente.

12.2.2 Modèles dynamiques

Les deux modèles dynamiques de transmission utilisés dans la littérature [56, 57] ont étudié des mécanismes d'interaction proches au niveau macroscopique, mais implémentés de manières différentes.

Les paramètres estimés par Opatowski *et al.* [56] montrent une augmentation de la transmission du pneumocoque chez les personnes co-infectées par la grippe et le pneumocoque d'un facteur de 8,7 [4,6 ; 14,4]_{IC 95%}. Cette valeur est compatible avec certains des scénarios que nous avons simulés pour notre étude : les scénarios correspondant au mécanisme sur l'acquisition avec une force d'interaction entre 4 et 10, ou les scénarios correspondant au mécanisme sur la transmission avec une force d'interaction entre 4 et 7. Le deuxième paramètre d'interaction estimé par Opatowski *et al.* montre une augmentation de la pathogénicité du pneumocoque d'un facteur de 92 [28 ; 361]_{IC 95%}, ce qui est compatible avec tous les scénarios d'interaction que nous avons simulés avec un mécanisme portant sur la pathogénicité du pneumocoque, mais également avec deux des scénarios simulés selon le mécanisme portant sur la transmission, avec des forces d'interaction entre 10 et 17.

Le modèle de Shrestha *et al.* [57] intègre trois paramètres d'interaction entre la grippe et les pneumonies, dont un agissant sur la sensibilité d'un individu à développer une pneumonie à pneumocoque. Ce paramètre est le seul à présenter un effet significatif sur le nombre de pneumonies dans cette étude : une augmentation de la sensibilité aux pneumonies à pneumocoque avec des facteurs de 85 [27 ; 160]_{IC 95%} et 115 [70 ; 230]_{IC 95%} pour les deux jeux de données étudiés a été constatée.

12.3 Limites

12.3.1 Limites computationnelles

Le nombre de scénarios d'interaction qu'il a été possible de tester a été limité par le temps de calcul nécessaire pour la simulation des données d'une part et pour les analyses d'autre part. Les scénarios choisis pour chaque mécanisme d'interaction l'ont été pour leur réalisme en terme de nombre de cas supplémentaires d'infection à pneumocoque causés par l'interaction avec la grippe, ainsi que pour permettre de tester des valeurs de forces d'interaction comparables à celles estimées par de précédentes études [56, 57]. De plus, la taille de la population lors de la simulation des données avec SimFI a été limitée à 100 000 personnes, également pour des raisons computationnelles. Cette taille de population réduite par rapport à celle correspondant aux données habituellement étudiées (qui se compte plutôt en millions de personnes) crée une plus grande stochasticité lors de la simulation.

Néanmoins, le fait que 3 000 années de données aient été simulées a permis de répéter les analyses de régression un grand nombre de fois et d'étudier la distribution des résultats. Les résultats moyens obtenus pour chaque scénario sont donc une bonne approximation de ce qui

peut être observé pour les quelques dizaines d'années de données au maximum qui sont en général disponibles pour les études d'interaction.

En ce qui concerne l'estimation des paramètres du modèle dynamique, la méthode que nous avons choisie est très efficace pour parcourir l'espace des paramètres et tester un grand nombre de combinaisons, cependant elle prend beaucoup de temps et demande des moyens de calcul conséquents. Ainsi, l'estimation n'a pu être effectuée qu'une fois sur 10 années épidémiologiques parmi les 3 000 simulées. Les résultats obtenus montrent donc une tendance de ce que le modèle peut estimer, mais il faudrait répéter l'estimation un plus grand nombre de fois sur différentes séries de 10 années de simulation pour pouvoir tirer des conclusions plus générales quant à la capacité de ce modèle dynamique à détecter correctement une interaction entre grippe et pneumocoque.

12.3.2 Choix des paramètres de simulation

Afin d'obtenir des données d'incidence proches de celles observées pour la grippe en France, les paramètres suivants ont été calibrés empiriquement : la probabilité qu'un cas d'infection par la grippe soit rapporté (20%), la proportion initiale de personnes immunisées à la grippe chaque année (23%) et le taux de transmission moyen de la grippe (0,033). Pour reproduire des données de grippe dans d'autres pays par exemple, ces trois paramètres devraient être modulés. Une analyse de sensibilité plus complète que celle que nous avons menée sur ces paramètres pourrait être entreprise dans le futur afin d'étudier de manière globale le comportement du modèle.

De la même manière en ce qui concerne les infections à pneumocoque, le taux d'infection auquel les personnes colonisées par le pneumocoque sont soumises a été calibré de manière à obtenir une incidence proche de celles des pneumonies à pneumocoque en France. Il serait intéressant d'étudier d'autres types d'infections à pneumocoque (infections invasives ou méningites par exemple), ce qui nécessiterait de recalibrer ce paramètre.

12.4 Perspectives

12.4.1 Autres méthodes

Nous avons délibérément choisi de comparer les méthodes employées le plus fréquemment en épidémiologie pour l'étude de l'interaction spécifique entre la grippe et le pneumocoque. D'autres méthodes ont parfois été utilisées dans la littérature mais elles sont bien moins répandues que celles choisies pour cette étude.

Par exemple, l'étude de Hendriks *et al.* présente une méthode basée sur l'étude de séries temporelles qui utilise un modèle comprenant des termes autorégressifs et prenant en compte l'autocorrélation des séries [129]. Avec cette méthode, Hendriks *et al.* estiment peu ou pas de lien entre les syndrômes grippaux et les infections invasives à pneumocoque, ceci pouvant en partie être dû au fait que la forme et la distribution des données nécessaires pour pouvoir appliquer la méthode sont plus contraignantes que pour les méthodes que nous avons utilisées. D'autres méthodes existent dans d'autres domaines tels que l'économie (analyse de causalité de Granger) ou la théorie de l'information (transfert d'entropie). Ces deux méthodes sont explorées dans la thèse de B. Randuineau [130] et conduisent à des résultats similaires, c'est-à-dire qu'elles permettent de détecter une interaction entre deux pathogènes uniquement si celle-ci est très forte ou a une durée d'action très longue. Cependant, les données testées par Randuineau ont été créées par un modèle compartimental et ont été agrégées mensuellement.

Il serait intéressant dans le futur de tester ces deux méthodes sur les données produites par SimFI afin de comparer leurs résultats aux méthodes déjà testées.

Enfin, des méthodes n'utilisant pas de modèles existent également, comme celle présentée par Cobey & Baskerville [131]. Cette méthode permet de reconstruire la dynamique des données étudiées et d'évaluer ses propriétés sans avoir besoin de spécifier un modèle mathématique et d'en estimer les paramètres. Toutefois, cette méthode ne permet d'étudier que des systèmes déterministes, dont la dynamique ne varie pas dans le temps et sans données manquantes. Ces hypothèses sont très contraignantes et limitent les données qu'il est alors possible d'étudier avec cette méthode et les résultats de l'étude de Cobey & Baskerville ne sont pas concluants sur la détection d'une interaction entre deux pathogènes.

12.4.2 Autres scénarios

Les scénarios qui ont été simulés avec SimFI pour cette étude ne représentent que des interactions simples, *i.e.* seul un mécanisme d'interaction est activé au maximum. Il est vraisemblable que dans la réalité, l'interaction entre la grippe et le pneumocoque résulte d'une combinaison de mécanismes biologiques [22, 23]. Il serait donc intéressant d'étendre cette analyse à l'étude de scénarios simulés pour des combinaisons d'interactions et d'évaluer la capacité des méthodes de détection à identifier les différents mécanismes en jeu.

Un autre aspect qui n'a pas été modélisé dans SimFI dans un premier temps, par souci de simplicité du modèle et afin de concentrer l'analyse sur l'étude de l'interaction entre deux pathogènes, est la présence de médicaments dans la population. Que ce soient des antibiotiques ou des campagnes de vaccination, les inclure dans le modèle de simulation permettrait d'étudier la variation de l'effet de l'interaction en fonction des mesures de santé publique mises en place dans la population simulée.

12.5 Conclusion

J'ai évalué la capacité de plusieurs modèles de régression et d'un modèle dynamique à détecter la présence d'une interaction entre des données d'incidence de grippe et d'infections à pneumocoque. Les deux types de méthodes ont été capables de détecter une telle interaction dans les données pour certains des scénarios d'interaction simulés. Cependant, ces méthodes ne permettent pas de distinguer l'un de l'autre les mécanismes portant sur l'acquisition et la transmission du pneumocoque, tandis que le dernier mécanisme, portant sur la pathogénicité, est lui discernable des autres.

III

**Caractérisation et comparaison
de la saisonnalité des syndromes
grippaux et des infections invasives
à pneumocoque à l'aide de
formes d'ondes saisonnières**

Chapitre

13

Introduction

Je présente dans cette partie une étude qui a été menée dans le cadre d'une collaboration avec Matthieu Domenech de Cellès. Ce travail a donné lieu à une publication dans « The American Journal of Epidemiology » [132], reproduite en annexe C page 157.

13.1 La saisonnalité des maladies infectieuses

De nombreuses maladies infectieuses humaines présentent un caractère saisonnier, *i.e.* le nombre d'infections recensé pour une maladie donnée change significativement selon le moment de l'année et ce de manière périodique. C'est par exemple le cas du virus de la grippe, qui cause des épidémies hivernales annuelles et disparaît presque entièrement le reste de l'année dans les régions au climat tempéré.

La saisonnalité des maladies infectieuses est un phénomène observé depuis des siècles, il en est déjà fait mention dans les écrits d'Hippocrate et de Galien par exemple. Cependant, les causes de cette saisonnalité sont toujours obscures de nos jours malgré de nombreuses études sur le sujet. Certaines hypothèses sont toutefois privilégiées comme l'indiquent des revues sur le sujet [133, 134], elles sont récapitulées ci-dessous.

13.1.1 Les causes de la saisonnalité

Facteurs environnementaux

Facteurs météorologiques Le rôle de l'environnement et plus particulièrement des facteurs météorologiques est la cause première évoquée pour expliquer la saisonnalité des maladies infectieuses. En effet, certains agents pathogènes sont capables de survivre à l'extérieur de l'hôte si certaines conditions environnementales de température, humidité, ensoleillement, etc. sont réunies.

Les pics hivernaux de gastroentérite peuvent par exemple être en partie expliqués par une meilleure survie à faible température des pathogènes impliqués [135]. De même, le virus de

la grippe et le VRS semblent plus à même de persister dans l'air lorsque l'humidité est faible [136, 137].

Facteurs comportementaux Un autre aspect pouvant expliquer les phénomènes saisonniers des maladies infectieuses est le changement des réseaux de contacts à certaines périodes de l'année. Les vacances scolaires semblent notamment jouer un rôle sur l'incidence de certaines maladies infectieuses [138].

À Noël par exemple, les populations d'enfants et de personnes âgées ont des taux de contact beaucoup plus élevés et une transmission accrue de maladies infectieuses est donc susceptible de se produire, comme cela a été observé pour les infections invasives à pneumocoque [105]. De la même manière, il a été noté durant les mois d'été une transmission plus faible des maladies infantiles pouvant être expliquée en partie par le nombre moins élevé de contacts entre les enfants [139].

Facteurs liés aux vecteurs non-humains Certaines maladies infectieuses sont transmises par des vecteurs non-humains comme par exemple des moustiques, des tiques ou des mouches. Des variations saisonnières de l'abondance de ces vecteurs sont documentées et pourraient être à l'origine de certaines variations saisonnières de l'incidence des maladies infectieuses qu'ils transportent [140, 141]. C'est le cas par exemple pour la malaria, dont l'incidence varie fortement avec la taille de la population de moustiques, qui elle-même dépend de facteurs environnementaux [142].

Facteurs biologiques

Facteurs liés à l'hôte humain Des changements internes aux hôtes humains pourraient également expliquer en partie le caractère saisonnier de certaines maladies infectieuses. En effet, des changements saisonniers au niveau des mécanismes de défense immunitaire ont été observés [143], de même qu'au niveau du métabolisme de la vitamine D par exemple [144]. De la même manière, des variations dans les quantités de polluants atmosphériques peuvent avoir un effet sur l'efficacité du système muco-ciliaire et conséquemment sur la sensibilité de l'hôte aux infections respiratoires [145].

Facteurs liés aux pathogènes Enfin, les interactions entre plusieurs pathogènes peuvent également être à l'origine d'une saisonnalité de certaines infections. Si un pathogène conduit à des infections saisonnières et qu'il est en interaction avec un autre pathogène non saisonnier, ce dernier pourrait tout de même présenter des variations saisonnières liées uniquement à l'effet du premier pathogène [146].

C'est par exemple l'une des hypothèses pour expliquer une partie de la saisonnalité des infections à pneumocoque (invasives ou non), celle-ci pourrait être due à l'interaction du pneumocoque avec le virus de la grippe [147].

13.1.2 La saisonnalité de la grippe et des infections invasives à pneumocoque

Les infections invasives à pneumocoque montrent des fluctuations saisonnières très stables dans des lieux aux climats variés, le nombre de cas augmentant graduellement à partir de l'automne jusqu'à atteindre un pic pendant l'hiver, puis diminuant jusqu'à un nadir pendant l'été [56, 60, 109, 115, 119, 121, 143, 147, 148]. L'activité grippale, habituellement quantifiée via

la surveillance des syndromes grippaux, affiche une saisonnalité encore plus prononcée avec des épidémies d'une durée de 10 à 15 semaines chaque hiver [60, 149–151].

Des travaux antérieurs ont exploré les causes potentielles de telles observations, comme par exemple des changements saisonniers de la susceptibilité de l'hôte à l'infection [105, 143], du comportement de l'hôte [105, 152] ou de la survie du pathogène hors de l'hôte [153, 154]. Néanmoins, les contributions relatives de ces différents mécanismes (ou d'autres) n'ont pas encore été complètement élucidées [155, 156].

L'interaction du pneumocoque avec des pathogènes co-circulant pourrait également contribuer à la saisonnalité des infections invasives à pneumocoque. En effet, il a depuis longtemps été postulé que l'infection grippale facilite les infections à pneumocoque [22], une hypothèse appuyée par des études expérimentales récentes chez des modèles animaux [34, 35]. En revanche, les preuves recueillies au niveau populationnel sont moins claires [60, 104, 109, 116, 119, 121, 129, 157], possiblement à cause de l'hétérogénéité des méthodes de collecte de données ou des méthodes employées dans les différentes études.

13.2 Objectif de l'étude

Les méthodes classiques d'étude des interactions entre pathogènes, qui ont été présentées dans le chapitre 3 page 15, produisent des résultats variables selon les études et les données utilisées. Ces variations peuvent être en partie expliquées par la mauvaise prise en compte du caractère dynamique de la transmission des pathogènes par les méthodes de régression simple, et également par la perte d'informations engendrée par l'agrégation des données.

Dans cette étude, nous explorons la possibilité de détecter un signal d'interaction à partir des caractéristiques saisonnières des courbes d'incidence. Nous avons développé une nouvelle méthode pour estimer des statistiques récapitulatives de forme saisonnière à l'aide de modèles non-linéaires à effets mixtes (NLEM), permettant de caractériser et comparer la saisonnalité des syndromes grippaux et des infections invasives à pneumocoque.

Chapitre

14

Méthodes

14.1 Données utilisées

14.1.1 Données de syndromes grippaux

Origine des données

Les données d'incidence de syndromes grippaux ont été fournies par le réseau français Sentinelles [99], le système de surveillance à l'échelle nationale. Ces données sont en accès libre sur le site internet de Sentinelles <http://www.sentiweb.fr>.

Brièvement, un échantillon de médecins généralistes à travers la France rapporte chaque semaine le nombre de cas de syndromes grippaux qu'ils ont diagnostiqués. Ceux-ci sont définis cliniquement comme un accès soudain de fièvre supérieur à 39°C, accompagné d'une myalgie et de symptômes respiratoires comme une toux ou un mal de gorge.

Les nombres de cas hebdomadaires de syndromes grippaux sont ensuite estimés en multipliant le nombre de cas moyen rapportés par les médecins généralistes par le nombre total de médecins généralistes dans la zone considérée. Ces données ont été largement utilisées pour étudier la dynamique spatio-temporelle de la grippe en France [152, 158–160].

Travail sur les données

Pour cette analyse, les données ont été agrégées selon cinq régions géographiques qui couvrent la France métropolitaine : Ile-de-France (incluant la ville de Paris), Nord-Ouest, Nord-Est, Sud-Est, et Sud-Ouest. Pour chaque région, des séries temporelles hebdomadaires de syndromes grippaux ont été construites durant les années épidémiologiques 2000/01–2013/14, représentant 14 saisons et 730 semaines au total (figure 14.1 page 102). Une année épidémiologique $n/n+1$ comporte toutes les semaines entre la semaine 27 de l'année calendaire n (c'est-à-dire la première semaine de juillet) et la semaine 26 de l'année calendaire $n+1$.

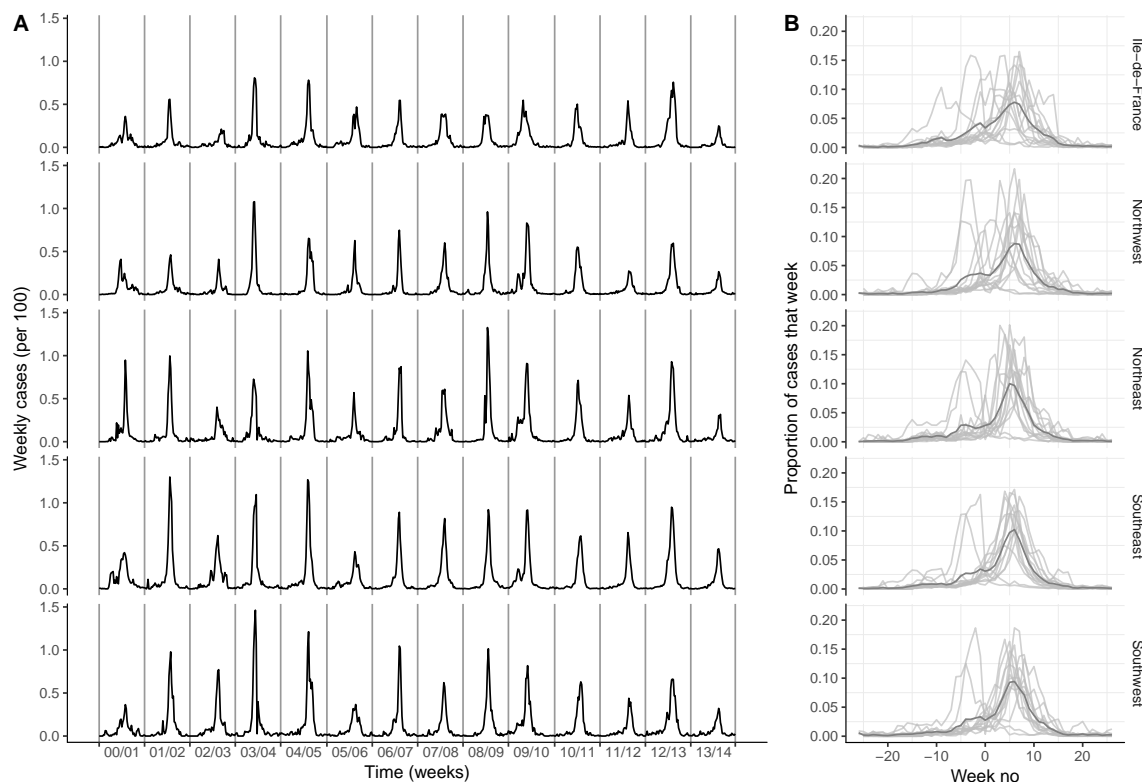


FIGURE 14.1 – Données d'incidence des syndromes grippaux en France sur la période 2000-2014. **A** Séries temporelles hebdomadaires des syndromes grippaux (pour 100 personnes). Les lignes grises verticales correspondent à la première semaine du mois de juillet de chaque année calendaire n (i.e. le début de l'année épidémiologique $n/n + 1$, pour $n \in [2000; 2013]$). **B** Forme saisonnière des syndromes grippaux. Les courbes grises représentent la proportion de cas survenant chaque semaine, pour chaque année épidémiologique. L'axe des abscisses donne le numéro de semaine de l'année épidémiologique $n/n + 1$, centré sur la dernière semaine de l'année calendaire n . Ainsi la semaine 0 est la dernière semaine de l'année calendaire n tandis que la semaine 1 est la première semaine de l'année calendaire $n + 1$. Les courbes en gris foncé représentent la forme saisonnière moyenne sur l'ensemble des données.

14.1.2 Données d'infections invasives à pneumocoque

Origine des données

Les données d'incidence sur les infections invasives à pneumocoque ont été rendues disponibles par Santé Publique France et proviennent du réseau Epibac, un système de surveillance hospitalier à l'échelle nationale, qui suit les tendances d'infections invasives à pneumocoque depuis plus de deux décennies [161, 162]. Les hôpitaux participants sont répartis de manière homogène en France et couvrent plus de 70% de la population française.

Un cas d'infection invasive à pneumocoque est défini par l'isolement de *Streptococcus pneumoniae* ou la détection de son ADN dans le liquide céphalo-rachidien (méningites) ou dans le sang (bactériémies, à l'exception des méningites bactériémiques).

Travail sur les données

Comme pour les données de syndromes grippaux, des séries temporelles hebdomadaires de cas ont été construites pendant la période 2000/01–2013/14 pour les cinq régions géographiques françaises. Elles sont représentées sur la figure 14.2.

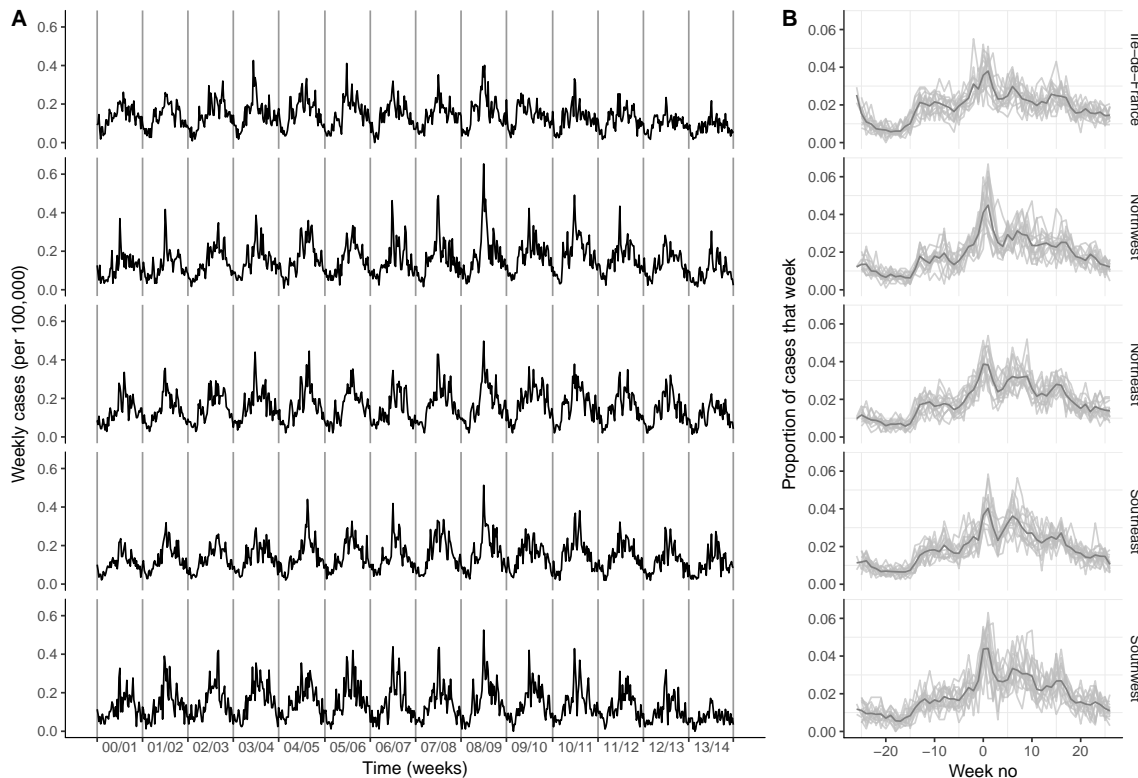


FIGURE 14.2 – Données d'incidence des infections invasives à pneumocoque en France sur la période 2000-2014. **A** Séries temporelles hebdomadaires des infections invasives à pneumocoque (pour 100 000 personnes). Les lignes grises verticales correspondent à la première semaine du mois de juillet de chaque année calendaire n (*i.e.* le début de l'année épidémiologique $n/n + 1$, pour $n \in [2000; 2013]$). **B** Forme saisonnière des infections invasives à pneumocoque. Les courbes grises représentent la proportion de cas survenant chaque semaine, pour chaque année épidémiologique. L'axe des abscisses donne le numéro de semaine de l'année épidémiologique $n/n + 1$, centré sur la dernière semaine de l'année calendaire n . Ainsi la semaine 0 est la dernière semaine de l'année calendaire n tandis que la semaine 1 est la première semaine de l'année calendaire $n + 1$. Les courbes en gris foncé représentent la forme saisonnière moyenne sur l'ensemble des données.

14.1.3 Données démographiques

Les estimations annuelles du nombre d'habitants dans chaque région ont été fournies par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE, <http://www.insee.fr>).

14.2 Modèles empiriques de la saisonnalité des syndromes grippaux et des infections invasives à pneumocoque

14.2.1 Modèle pour les syndromes grippaux

Comme il apparaît dans la figure 14.1, la dynamique des syndromes grippaux est nettement épidémique, avec un pic bien défini et une concentration de cas autour de ce pic chaque année. Pour analyser la saisonnalité des syndromes grippaux, un modèle empirique a été ajusté de manière à approximer la courbe épidémique générée par un modèle SIR qui représenterait des maladies ayant un nombre de reproduction de base peu élevé. Ce modèle est donné par l'équation (14.1).

$$x_t = 10^{-2} N_t \frac{A}{\cosh^2\left(\frac{t - \phi}{\sigma}\right)} \quad (14.1)$$

où x_t représente le nombre hebdomadaire de cas de syndromes grippaux durant la semaine t et N_t la taille de la population à la semaine t .

A représente l'amplitude du pic épidémique (mesuré, via le facteur d'échelle $10^{-2} \times N_t$, en nombre de cas par semaine et par population de 100), ϕ la semaine du pic et σ la largeur du pic (en semaines). Parce qu'ils définissent la forme de la saisonnalité des syndromes grippaux, ces paramètres sont appelés par la suite des « formes d'ondes saisonnières ».

Le numéro de semaine t a été défini en accord avec le format ISO 8601 : les semaines débutent le lundi et la semaine contenant le 1^{er} janvier est la semaine 1 si elle inclue plus de 4 jours dans la nouvelle année, ou la dernière semaine de l'année précédente (semaine 52 ou 53) dans le cas contraire. Afin d'éviter toute discontinuité, le numéro de la semaine a été centré sur la dernière semaine de l'année calendaire n pour chaque année épidémiologique $n/n + 1$. Ainsi la semaine 0 est la dernière semaine de l'année calendaire n et la semaine 1 est la première semaine de l'année calendaire $n + 1$, de sorte que $t \in [-25; 26]$ pour les années épidémiologiques comprenant 52 semaines.

14.2.2 Modèle pour les infections invasives à pneumocoque

Comme il apparaît dans la figure 14.2, la saisonnalité des infections invasives à pneumocoque est presque constante, avec des variations régulières pendant une grande partie de l'année. Un pic prononcé apparaît toutefois à la fin de chaque année calendaire (semaine 0), un autre pic au début de l'année entre les semaines 1 et 10 est également présent et des pics plus faibles à l'automne et au printemps.

À partir de ces observations, la saisonnalité des infections invasives à pneumocoque a été représentée comme la somme d'une fonction de base saisonnière (modélisée par une onde sinusoïdale) et de pics supposés épidémiques qui sont donc modélisés par la même fonction que celle employée pour les données de syndromes grippaux :

$$x_t = \begin{cases} 10^{-5} N_t \mu \left[1 + A_0 \cos \left(\frac{2\pi(t - \phi_0)}{n_w} \right) \right] & \text{si } n_p = 0 \\ 10^{-5} N_t \mu \left[1 + A_0 \cos \left(\frac{2\pi(t - \phi_0)}{n_w} \right) \right] + 10^{-5} N_t \sum_{p=1}^{n_p} \left[\frac{A_p}{\cosh^2 \left(\frac{t - \phi_p}{\sigma_p} \right)} \right] & \text{si } n_p \geq 1 \end{cases} \quad (14.2)$$

où t est le numéro de la semaine, x_t le nombre de cas d'infections invasives à pneumocoque pendant la semaine t , N_t la taille de la population à la semaine t , n_w le nombre de semaines de l'année épidémiologique associée à la semaine t et n_p le nombre de pics.

Dans l'équation (14.2), le premier terme de la somme représente la base saisonnière, avec μ le nombre moyen de cas (mesuré en nombre de cas par semaine, via le facteur d'échelle $10^{-5} \times N_t$ et pour 100 000 personnes), A_0 la demi-amplitude (relativement à la moyenne μ) et ϕ_0 la semaine du pic.

Par analogie avec le modèle des syndromes grippaux (équation (14.1)), les n_p pics d'infections invasives à pneumocoque sont définis par les formes d'ondes saisonnières A_p (amplitude du pic, en nombre de cas par semaine et pour 100 000 personnes), ϕ_p (semaine du pic) et σ_p (largeur du pic en semaines).

Seuls des modèles comprenant au plus deux pics ont été testés, avec une contrainte supplémentaire afin que les pics surviennent pendant la période d'activité des syndromes grippaux (*i.e* $t \in [-5; 15]$, cf figure 14.1 page 102).

14.3 Estimation des modèles

Afin de tenir compte de la structure groupée (par région et par année) des données de syndromes grippaux et d'infections invasives à pneumocoque, des variantes des modèles non-linéaires ont été ajustées. Celles-ci incorporent à la fois des effets fixes et des effets aléatoires, c'est-à-dire qu'il s'agit de modèles NLEM [163]. Soit x_{it} le nombre de syndromes grippaux ou d'infections invasives à pneumocoque durant la semaine t dans la région-année i et $f(t; \theta)$ la fonction non-linéaire qui modélise la dynamique des syndromes grippaux ou des infections invasives à pneumocoque, avec θ le vecteur des paramètres du modèle. Des modèles de la forme suivante ont été ajustés :

$$\begin{cases} x_{it} = f(t; \theta_i) + \epsilon_{it} \\ \theta_i = \beta + b_i \end{cases} \quad (14.3)$$

où β est le vecteur des effets fixes, $b_i \sim \mathcal{N}(0, \psi)$ le vecteur des effets aléatoires dans la région-année i et $\epsilon_{it} \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$ l'erreur intra-groupe.

L'estimation a été accomplie en plusieurs étapes en suivant la stratégie de construction de modèles présentée dans [163], en partant d'estimations non-linéaires par moindres carrés individuelles dans chaque région-année jusqu'au modèle NLEM final. La parcimonie des modèles en présence a été quantifiée à l'aide du « Bayesian Information Criterion » (BIC).

Toutes les estimations ont été réalisées à l'aide du paquet *nlme* [164] du logiciel R [107].

14.4 Association entre syndromes grippaux et infections invasives à pneumocoque

14.4.1 Comparaison des formes d'ondes saisonnières

Pour comparer la saisonnalité des syndromes grippaux et des infections invasives à pneumocoque, le calcul des coefficients de corrélation de Spearman a été effectué afin de quantifier l'association entre leurs formes d'ondes saisonnières estimées. Les formes d'ondes prises en compte pour ce calcul sont la semaine du pic ϕ et le nombre total de cas annuels, dans le cas du modèle des syndromes grippaux, ou l'excès total de cas annuels avec $E = 2A\sigma$ pour le modèle des infections invasives à pneumocoque.

Pour chaque forme d'onde, des intervalles de confiance du coefficient de corrélation ont été calculés en utilisant une procédure de bootstrap par blocs (pour un total de 10^4 échantillons bootstrap), où un bloc est défini comme une année épidémiologique.

14.4.2 Modèle de régression directe

L'association estimée par la comparaison des formes d'ondes saisonnières a été comparée à celle estimée par des modèles de régression directe, la méthode la plus communément employée dans la littérature.

Pour ce faire, nous avons ajusté un modèle à effets mixtes incorporant une base saisonnière (onde sinusoïdale) et les syndromes grippaux directement en tant que variable. Ce modèle est décrit par le système d'équations ci-après et suppose un lien linéaire entre les syndromes grippaux et les infections invasives à pneumocoque.

$$\left\{ \begin{array}{l} P_{it} = 10^{-5} N_{it} \left[\mu_i \left(1 + A_{0i} \cos \left(\frac{2\pi(t - \phi_{0i})}{n_w} \right) \right) + \rho_i I_{i,t+k} \right] + \epsilon_{it} \\ \mu_i = \beta_1 + b_{1,i} \\ A_{0,i} = \beta_2 \\ \phi_{0,i} = \beta_3 + b_{2,i} \\ \rho_i = \beta_4 + b_{3,i} \end{array} \right. \quad (14.4)$$

où P_{it} est le nombre d'infections invasives à pneumocoque pendant la semaine t dans la région-année i et $I_{i,t+k}$ le nombre de syndromes grippaux pendant la semaine $t+k$ dans la région-année i , avec k le décalage en semaines. Le modèle comprend des effets aléatoires pour les paramètres μ , ϕ_0 et ρ , ce dernier quantifiant la force de l'association linéaire entre les syndromes grippaux et les infections invasives à pneumocoque.

Pour chaque région-année, l'excès de cas relatif (par rapport à la base saisonnière) associé aux syndromes grippaux a également été calculé comme :

$$\frac{\sum_{t+k \in T_i} \rho_i I_{i,t+k}}{n_w \mu_i} \quad (14.5)$$

avec T_i l'ensemble des semaines associées à la région-année i .

Chapitre

15

Résultats

15.1 Étude de la saisonnalité

15.1.1 Saisonnalité des syndromes grippaux

Description des données

Au total, 41 580 638 cas de syndromes grippaux ont été extrapolés à partir des cas rapportés au réseau Sentinelles pendant la période d'étude (6 481 491 en Île-de-France, 6 879 606 dans le Nord-Ouest, 10 057 549 dans le Nord-Est, 11 920 277 dans le Sud-Est et 6 241 715 dans le Sud-Ouest). Durant les 14 saisons épidémiques, les types de grippe dominants étaient A(H3N2) ($n = 6$ saisons), B ($n = 3$), A(H1N1)pdm09 ($n = 3$) et A(H1N1) ($n = 2$). Cinq de ces épidémies étaient co-dominées par un deuxième type ou sous-type : deux avec B et trois avec respectivement A(H3N2), A(H1N1) et A(H1N1)pdm09.

Formes d'ondes saisonnières

Les estimations des formes d'ondes saisonnières $\hat{\beta} + \hat{b}_i$ dans chaque région-année sont représentées sur la figure 15.1 page 108.

Afin de quantifier de manière plus précise la variabilité des effets aléatoires à travers les différents groupes, leur écart-type ainsi que leur rapport de variation ont également été calculés.

Le rapport de variation est défini comme $\frac{\text{écart-type des effets aléatoires}}{|\text{effets fixes}|}$.

Amplitude du pic L'amplitude A du pic épidémique présentait une grande variabilité selon les années et les régions (estimation des effets fixes 0,65 ; écart-type des effets aléatoires 0,29 cas hebdomadaires pour 100 personnes ; rapport de variation 0,44), avec un facteur de variation de 7,6 dans les estimations par groupe individuel.

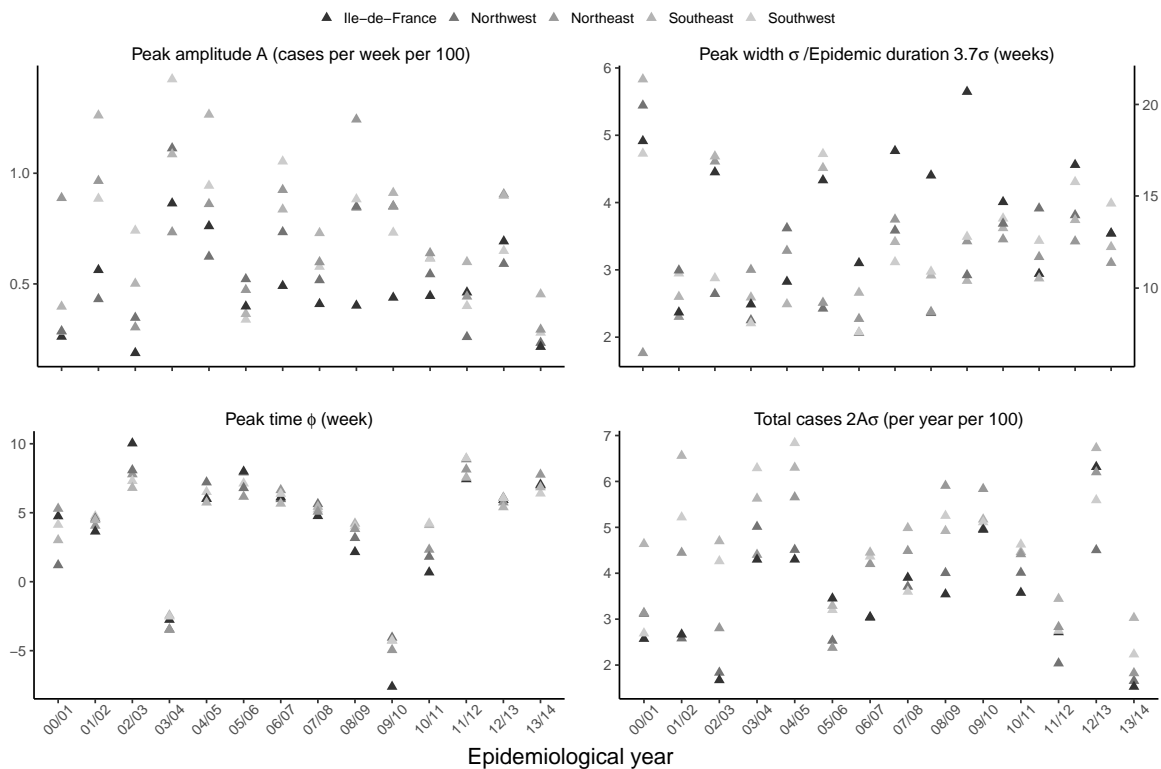


FIGURE 15.1 – Formes d’ondes saisonnières des syndromes grippaux en France sur la période 2000-2014. Les estimations des paramètres sont présentées pour chaque année (axe des abscisses) dans chaque région (code couleur). Les axes des ordonnées diffèrent selon le panneau.

Semaine du pic La semaine du pic ϕ variait également selon les années (effets fixes allant de la semaine -4,9 à la semaine 8,2). À l’exception des deux années épidémiologiques 2003/04 et 2009/10 pour lesquelles l’épidémie s’est produite plus tôt, les autres années avaient des pics survenant entre les semaines 0 et 10. Toutefois, la semaine du pic n’a pas montré de grande variation d’une région à l’autre chaque année : lorsque le pic épidémique survenait dans l’une des régions, les pics des autres régions se produisaient en moyenne 2 semaines plus tard (les valeurs allant de 0,7 semaines pour l’année 2012/13 à 4,1 semaines en 2000/01), sans aucun schéma spatial évident de la propagation des syndromes grippaux.

Largeur du pic La largeur du pic σ était moins variable que l’amplitude et la date, avec une moyenne de 3,4 semaines (écart-type des effets aléatoires 0,9 semaine ; rapport de variation 0,26) correspondant à une durée moyenne des épidémies de 12,5 semaines (écart-type des effets aléatoires de 3,3 semaines), avec des estimations individuelles allant de 6,5 semaines (Nord-Est en 2000/01) à 21,4 semaines (Sud-Est en 2000/01).

Le nombre total de cas par an, ou taux d’attaque, était en moyenne de 4,4%, avec des fluctuations marquées entre les années et les régions (pouvant aller de 1,5% en Île-de-France en 2013/14 à 6,8% dans le Sud-Ouest en 2004/05).

L’adéquation visuelle entre les estimations du modèle et les données de syndromes grippaux était satisfaisante, même si le modèle n’a pas été capable de reproduire les doubles pics qui apparaissaient dans quelques régions-années comme par exemple en Île-de-France en 2005/06 et 2009/10 ou dans le Nord-Ouest et le Sud-Est en 2000/01.

15.1.2 Saisonnalité des infections invasives à pneumocoque

Description des données

Au total, 64 542 cas d'infections invasives à pneumocoque ont été relevés pendant la période d'étude (11 377 en Île-de-France, 13 661 dans le Nord-Ouest, 15 963 dans le Nord-Est, 15 065 dans le Sud-Est et 8 476 dans le Sud-Ouest). La comparaison de la parcimonie des modèles avec 0, 1 ou 2 pics hivernaux a montré que le modèle à 1 pic était meilleur que celui sans pic hivernal ($\Delta BIC \approx -748$) et que le modèle à 2 pics était meilleur que celui à 1 pic bien que la différence soit plus faible ($\Delta BIC \approx -54$).

Formes d'ondes saisonnières

Les estimations du modèle à 2 pics pour chaque région-année sont présentées dans la figure 15.2. Le modèle final ne comportait pas de différences fixes entre les régions ou les années, pour aucune des formes d'ondes.

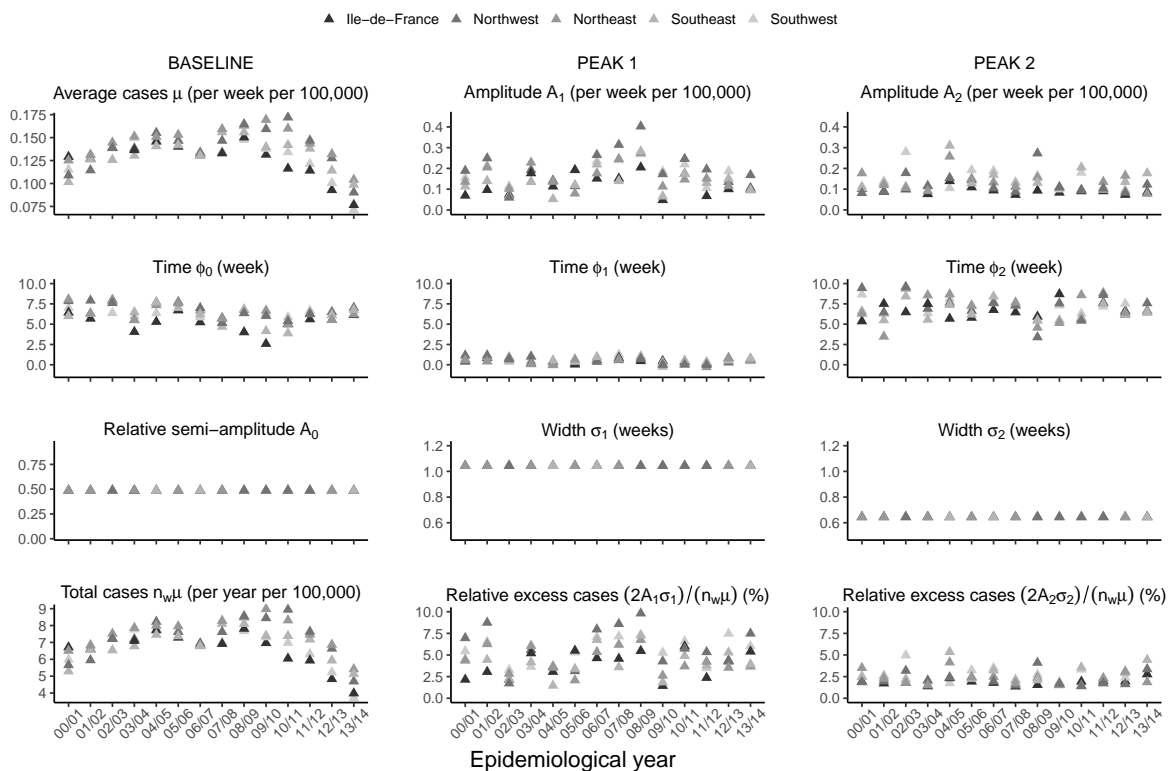


FIGURE 15.2 – Formes d'ondes saisonnières des infections invasives à pneumocoque en France sur la période 2000-2014. Les estimations des paramètres sont présentées pour chaque année (axe des abscisses) dans chaque région (code couleur) pour la base saisonnière (colonne de gauche), le premier pic (colonne du milieu) et le deuxième pic (colonne de droite). Les axes des ordonnées diffèrent selon le panneau.

Base saisonnière Le nombre hebdomadaire moyen de cas d'infections invasives à pneumocoque pour la base saisonnière (effets fixes $\mu = 0,13$; écart-type des effets aléatoires 0,02 cas par semaine pour 100 000 personnes; rapport de variation 0,15) et le nombre total de cas par

an (effets fixes $n_w\mu = 7,0$; écart-type des effets aléatoires 1,1 cas par an pour 100 000 personnes; rapport de variation 0,15) présentaient une faible variabilité selon les régions et une plus grande variabilité selon les années.

Ces variations entre années sont similaires aux tendances qui ont été rapportées pour les méningites à pneumocoque en France [165,166], avec une augmentation du nombre de cas suivant l'introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué 7-valent en 2003 et une diminution après l'introduction du vaccin 13-valent en 2010.

En revanche, l'amplitude relative (effets fixes $A_0 = 0,49$; pas d'effets aléatoires) et la semaine du pic (effets fixes $\phi_0 = 6,2$; écart-type des effets aléatoires 1,4 semaines) de la base saisonnière étaient extrêmement stables d'une année et d'une région à l'autre.

Premier pic D'après le modèle final à 2 pics, un premier pic se produisait autour de la dernière semaine de chaque année calendaire (effets fixes $\phi_1 = 0,5$; écart-type des effets aléatoires 0,4 semaine), avec des variations substantielles de l'amplitude (effets fixes $A_1 = 0,16$; écart-type des effets aléatoires 0,08 cas par semaine pour 100 000 personnes; rapport de variation 0,50) mais pas de la largeur (effets fixes $\sigma_1 = 1,0$ semaine; pas d'effets aléatoires). L'excès de cas annuel résultant de ce pic par rapport à la base saisonnière était de 4,8%, avec des valeurs allant de 1,4% (Île-de-France en 2009/10) à 9,8% (Nord-Ouest en 2008/09).

Second pic Le second pic présentait une variabilité temporelle plus importante que le premier (effets fixes $\phi_2 = 6,4$; écart-type des effets aléatoires 1,4 semaines). De manière globale, la présence de ce pic était moins stable et moins marquée que celle du premier pic, causant un excès de cas annuel relatif moyen de 2,2%, avec des valeurs allant de 1,4% (Île-de-France en 2007/08) à 5,4% (Sud-Est en 2004/05). Ainsi, ce second pic était marqué uniquement dans quelques régions-années, mais négligeable dans la plupart des autres.

L'adéquation visuelle entre les estimations du modèle et les données d'infections invasives à pneumocoque était satisfaisante, même si le modèle a légèrement surestimé les nombres de cas durant les périodes estivales.

15.2 Association entre syndromes grippaux et infections invasives à pneumocoque

15.2.1 Calculs de corrélation

Les coefficients de corrélation de Spearman qui ont été estimés entre les formes d'ondes saisonnières des syndromes grippaux et des infections invasives à pneumocoque sont donnés dans le tableau 15.1.

Aucune association entre les syndromes grippaux et le premier pic des infections invasives à pneumocoque n'a été trouvée, ce qui était attendu étant donné les fortes contraintes pesant sur la date du premier pic des infections invasives à pneumocoque par comparaison avec la date plus variable du pic des syndromes grippaux. En considérant l'ensemble de la période d'étude, une association a été détectée entre les syndromes grippaux et le second pic des infections invasives à pneumocoque. Celle-ci est encore plus forte lorsque les années pour lesquelles l'épidémie de syndromes grippaux est précoce (2003/04 et 2009/10) sont ignorées pour l'analyse, avec une faible corrélation positive significative entre les dates des pics et l'excès de cas total. Avec cette restriction de la période d'étude, les résultats montrent également un

décalage court (environ 1 semaine) entre les semaines du pic de syndromes grippaux et du second pic des infections invasives à pneumocoque.

TABLE 15.1 – Coefficients de corrélation de Spearman estimés entre les formes d'ondes saisonnières des syndromes grippaux et des infections invasives à pneumocoque en France sur la période 2000-2014. Les intervalles de confiance à 95% de chacune des estimations sont également fournis.

Pics comparés	Corrélation du nombre de cas total E		Corrélation de la semaine du pic ϕ		Différence entre les dates des pics de SG et IIP (semaines)	
	Valeur	IC 95%	Valeur	IC 95%	Valeur	IC 95%
SG - pic 1 IIP	0,14	[-0,23 ; 0,44]	-0,09	[-0,53 ; 0,35]	-3,8	[-5,5 ; -1,7]
SG - pic 2 IIP	0,20	[-0,05 ; 0,46]	0,32	[0,01 ; 0,55]	2,7	[1,0 ; 4,7]
SG - pic 2 IIP sauf années 03/04 et 09/10	0,31	[0,03 ; 0,56]	0,42	[0,04 ; 0,66]	1,3	[0,6 ; 2,0]

SG : syndromes grippaux ; IIP : infections invasives à pneumocoque

15.2.2 Modèle de régression

Les résultats du modèle de régression directe sont présentés dans le tableau 15.2 et la figure 15.3.

Une association à court terme (0 à 1 semaine de décalage entre les pics des infections invasives à pneumocoque et des syndromes grippaux), variable et de faible intensité (excès de cas relatif médian 4,9% ; écart médian absolu 2,4%) est détectée entre les infections invasives à pneumocoque et les syndromes grippaux, à l'exception de quelques régions-années (excès de cas relatif supérieur à 10% en Île-de-France en 2003/04 et 2009/10 et dans le Sud-Est en 2004/05). En outre, les excès de cas associés aux syndromes grippaux dans ce modèle et au deuxième pic des infections invasives à pneumocoque dans le modèle précédent à 2 pics étaient fortement corrélés (coefficient de corrélation de Spearman 0,63 [0,48 ; 0,75]_{IC 95%} sur la période d'étude totale hors les années 2003/04 et 2009/10).

Ainsi, le modèle direct et la comparaison des formes d'ondes saisonnières ont produit des résultats comparables, malgré le fait que la deuxième méthode ait estimé des associations plus faibles que la première.

TABLE 15.2 – Comparaison des modèles de régression pour différents décalages des séries temporelles de syndromes grippaux avec le critère BIC.

Modèle	Log-vraisemblance	BIC
Sinus, sans SG (modèle sans pic)	-11 928,3	23 905,7
Sinus + SG avec $k = 0$	-11 844,1	23 753,8
Sinus + SG avec $k = -1$	-11 845,7	23 757,1
Sinus + SG avec $k = -2$	-11 876,0	23 817,7

SG : syndromes grippaux ; BIC : Bayesian Information Criterion

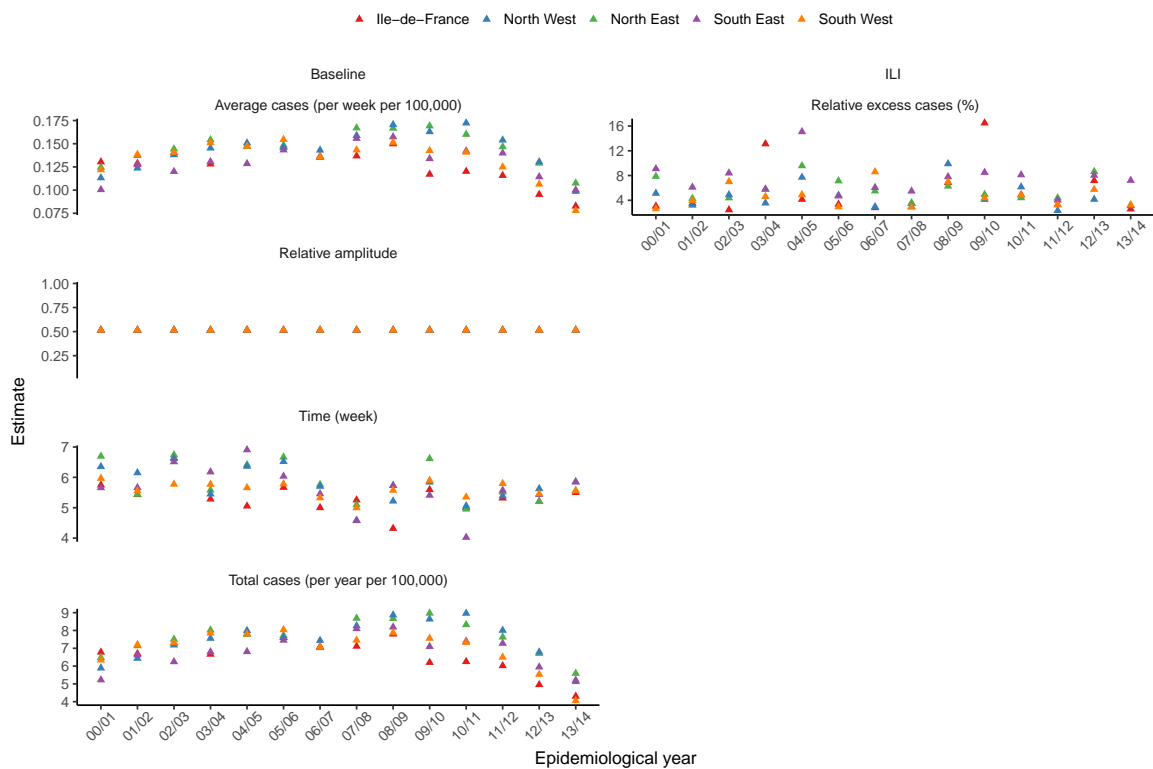


FIGURE 15.3 – Estimation des paramètres du modèle de régression avec les données de syndromes grippaux décalés d'une semaine ($k = 1$). Les estimations des paramètres sont présentées pour chaque année (axe des abscisses) dans chaque région (code couleur) pour la base saisonnière (colonne de gauche) et les syndromes grippaux (colonne de droite). Les axes des ordonnées diffèrent selon le panneau.

Chapitre

16

Discussion

16.1 Rappel des résultats

Nous avons développé une nouvelle méthode d'estimation de statistiques récapitulatives de forme saisonnière, à travers l'utilisation de modèles non-linéaires à effets mixtes. Cette méthode est bien adaptée à l'étude de données agrégées spatialement ou temporellement, ce qui est le cas de la plupart des données utilisées en épidémiologie, et elle est facilement applicable pour peu qu'une fonction de forme adéquate existe pour modéliser la maladie considérée.

L'application de cette méthode a permis de déterminer la nature très variable de la saisonnalité des syndromes grippaux, avec des fluctuations importantes de l'amplitude et de la date du pic épidémique. Au contraire, la modélisation de la saisonnalité des infections invasives à pneumocoque a nécessité l'utilisation d'une base saisonnière très régulière, presque périodique, associée à deux pics hivernaux.

La comparaison des formes d'ondes saisonnières des syndromes grippaux et des infections invasives à pneumocoque a permis d'estimer la présence d'une faible corrélation positive entre ces signaux.

16.2 Saisonnalité des infections invasives à pneumocoque

16.2.1 Base saisonnière

Comme cela avait déjà été établi par des études précédentes [60, 105, 121, 148], les infections invasives à pneumocoque ont été le mieux représentées par une base saisonnière très stable, avec des oscillations de grande amplitude (environ 50% de plus que la moyenne annuelle) atteignant un pic autour de la sixième semaine de l'année (début février), ou, de manière équivalente, atteignant un nadir au cours de la semaine 32 (début août). Il est cependant rappelé que ces résultats sont contingents au choix d'une fonction sinusoïdale pour représenter la base saisonnière des infections invasives à pneumocoque, une forme *ad hoc* mais communément utilisée dans de nombreuses études [60, 104, 119, 121, 148].

Malgré l'observation répétée de ce motif saisonnier, son origine est toujours mal comprise [156]. Des études expérimentales ont montré les effets de la température et de l'humidité sur la transmission et la survie du virus de la grippe [153, 154], mais ce lien n'a pas été établi en ce qui concerne le pneumocoque. Plusieurs études écologiques ont tenté d'étudier le rôle de ces deux variables climatiques sur la saisonnalité des infections invasives à pneumocoque mais leurs résultats sont variables [109, 116, 121, 167]. Une autre hypothèse pour expliquer la saisonnalité des infections invasives à pneumocoque est le changement de sensibilité à l'infection des hôtes, qui serait lié à des changements saisonniers de photopériode [105, 143], en accord avec quelques études expérimentales [168–170] et écologiques [109, 121, 148].

Bien qu'en-dehors du cadre de cette étude, l'association entre infections invasives à pneumocoque et climat pourrait être étudiée avec la méthode développée ici afin de calculer des formes d'ondes saisonnières pour des paramètres météorologiques.

16.2.2 Premier pic

Outre la base saisonnière, un premier pic hivernal d'infections invasives à pneumocoque a été observé à la fin de chaque année calendaire, d'une durée très régulière mais d'amplitude plus variable. Ce pic a également été observé dans d'autres études [60, 104, 109, 113, 119], les auteurs d'une étude américaine ayant avancé l'hypothèse qu'il pourrait être causé par les nombreux rassemblements familiaux ayant lieu pendant la période de Noël [105]. Dans cette étude le pic de fin d'année ne concernait que les adultes (plus de 18 ans), tandis que le nombre de cas d'infections invasives à pneumocoque chez les enfants connaissait une augmentation en automne [105].

Par ailleurs, étant donné qu'aucune structure spatiale n'a été observée au niveau régional dans nos données, nous avons également étudié la saisonnalité de l'incidence des infections invasives à pneumocoque au niveau national pour différentes classes d'âge. Un pic automnal a ainsi été observé chez les enfants de moins de 5 ans, résultat concordant avec des études antérieures [105, 171, 172]. Un autre pic se produisant à la fin de l'année calendaire était également présent pour cette classe d'âge, mais bien moins marqué et survenant plus tôt que celui observé pour les autres classes d'âge, en particulier chez les personnes de plus de 60 ans. Ce décalage suggère que ce sont les enfants qui transmettraient le pneumocoque aux personnes plus âgées, ce qui renforce l'hypothèse d'un effet calendaire au moment de Noël [173].

D'un autre côté, ce pic pourrait être associé à la circulation du VRS, dont le pic épidémique survient plus tôt et de manière plus régulière que celui associé à la grippe [174, 175]. Des modèles de transmission prenant en compte des taux de contacts saisonniers entre les individus seraient utiles afin d'essayer de discriminer ces différentes hypothèses.

16.2.3 Second pic

Le second pic d'infections invasives à pneumocoque survenait à une date plus variable dans nos données et avait un impact plus faible que le premier pic hivernal, à l'exception de quelques régions-années. Comme ce pic se produit au moment de la période la plus active des syndromes grippaux, l'hypothèse d'une association entre syndromes grippaux et infections invasives à pneumocoque semblait prometteuse mais seule une très faible association a été détectée.

16.3 Association entre syndromes grippaux et infections invasives à pneumocoque

Cette association, faible au niveau de la population, pourrait en fait être cohérente avec une forte interaction ayant lieu au niveau individuel. En effet, des modèles animaux ont montré que l'infection par le virus de la grippe facilitait grandement l'acquisition et la transmission du pneumocoque et augmentait le risque d'infection [34,35]. Des résultats récents obtenus à l'aide de modèles populationnels peuvent expliquer cette apparente contradiction [57,176]. Shrestha *et al.* ont par exemple démontré que malgré la présence de fortes interactions au niveau individuel, de grandes variations de l'amplitude du pic des syndromes grippaux n'entraînait que de bien plus faibles variations du pic des pneumonies à pneumocoque au niveau populationnel [57].

Toutefois, les associations estimées par la comparaison des formes d'ondes saisonnières et le modèle de régression directe étaient faibles, impliquant un effet modeste des syndromes grippaux sur les infections invasives à pneumocoque au niveau de la population [60,109].

16.4 Limites

16.4.1 Données

Syndromes grippaux

Tout d'abord, les données d'incidence des syndromes grippaux qui ont été utilisées n'étaient pas confirmées par des analyses en laboratoire et pourraient donc ne pas être spécifiques à la grippe, puisque d'autres virus respiratoires provoquent les mêmes syndromes cliniques [175]. Cependant, la définition très précise pour l'identification clinique des cas de syndromes grippaux en France limite ce problème. Des études ont d'ailleurs montré que l'incidence des syndromes grippaux détectés cliniquement et l'incidence des cas de grippe confirmés en laboratoire en France étaient très bien corrélées [160,177].

Infections invasives à pneumocoque

Les données sur les infections invasives à pneumocoque n'étaient pas stratifiées par sérotype, ce qui pourrait être un problème étant donné les résultats d'une étude qui a trouvé que les effets de la grippe sur l'incidence des pneumonies à pneumocoque dépendaient du sérotype [62]. Néanmoins, les résultats d'une autre étude [60] ont montré que la saisonnalité des infections invasives à pneumocoque n'avait pas changé après l'introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué, malgré un remplacement sérotypique important, ce qui est confirmé par les résultats que nous avons obtenus ici.

16.4.2 Analyses

Modélisation des infections invasives à pneumocoque

Le modèle final qui a été choisi pour représenter les infections invasives à pneumocoque ne comportait que 2 pics hivernaux alors que d'autres pics étaient visibles dans les données. Le modèle pourrait donc être étendu pour étudier l'association de ces autres pics d'infections invasives à pneumocoque avec des virus respiratoires autres que la grippe.

Stratification par âge

Certaines études ont montré un possible effet de l'âge de l'hôte sur l'association entre les infections à pneumocoque et les virus respiratoires [104, 109, 116, 118, 178]. Cependant, la répétition des analyses en séparant les données en deux classes d'âge (5-60 ans et plus de 60 ans) a permis de montrer la robustesse des résultats principaux présentés précédemment.

Mesure de l'association entre syndromes grippaux et infections invasives à pneumocoque

La majorité des études sur l'association entre les syndromes grippaux et les infections à pneumocoque utilisent des méthodes standards de régression à partir de données d'incidence de décompte des cas [60, 104, 109, 116, 119], à quelques exceptions près [129, 157]. La nouvelle méthode présentée ici, outre la quantification de cette association, cherche également à caractériser la saisonnalité.

Ceci entraîne quelques limitations, dont la première est la nécessité de l'existence d'un modèle empirique représentant de manière adéquate la dynamique de co-circulation des pathogènes considérés. La méthode n'est donc applicable qu'à des pathogènes présentant une saisonnalité claire.

De plus, les données d'incidence sont transformées en une série de statistiques récapitulatives, pouvant entraîner une perte d'information avec des conséquences sur la détection d'un signal d'interaction. En effet, bien que les résultats obtenus avec cette méthode et avec une méthode de régression directe soient comparables, la force de l'association détectée par la régression était légèrement plus grande.

16.5 Conclusion

Étant donné les limitations de toute méthode statistique lorsque des aspects écologiques sont en jeu [179], il est préférable d'utiliser et de comparer les résultats obtenus avec un panel de méthodes afin d'étudier l'association entre les syndromes grippaux et le pneumocoque.

La nouvelle méthode que nous avons développée ici permet de quantifier l'association entre deux pathogènes présentant des motifs saisonniers clairs et fournit des résultats pouvant être comparés à ceux obtenus par d'autres méthodes, comme la régression.

Conclusion

Résultats principaux

17.1 Un modèle agent de simulation de deux pathogènes en interaction

Au cours du présent travail de thèse, j'ai développé un nouveau modèle agent stochastique qui décrit la transmission simultanée de deux pathogènes en interaction, le modèle SimFI. Ce modèle a été construit de manière à représenter par défaut les interactions de la grippe avec d'autres pathogènes dans une population humaine. Néanmoins, il est facilement adaptable à la modélisation d'interactions propres à d'autres pathogènes.

L'un des avantages de ce modèle est de pouvoir définir des mécanismes d'interaction au niveau individuel et d'en observer les effets sur la dynamique globale au niveau de la population. J'ai ainsi pu montrer que différents mécanismes d'interaction entre la grippe et le pneumocoque généraient des dynamiques d'incidence spécifiques, menant à des nombres différents de cas d'infection à pneumocoque liés à la grippe.

Dans le futur, il serait intéressant d'ajouter de nouvelles caractéristiques au modèle, telles qu'une structure sur l'âge des individus ou l'introduction de mesures de santé publique (médicaments ou vaccination par exemple) afin d'étudier plus finement leurs effets sur les interactions entre deux pathogènes.

17.2 L'évaluation des méthodes usuelles pour la détection de l'interaction

Grâce au modèle SimFI, j'ai pu mener une étude de simulation intensive en produisant des jeux de données contrôlés, c'est-à-dire dont les mécanismes et la force d'interaction étaient connus. À partir de ces jeux de données, j'ai évalué et comparé la capacité de différentes méthodes statistiques à détecter la présence d'une interaction entre la grippe et les infections à pneumocoque.

Les modèles classiquement utilisés dans ce but (modèles de régression et modèles dynamiques) ont tous montré les mêmes limites : l'existence d'un seuil de détection au niveau de la force d'interaction simulée entre les pathogènes et l'impossibilité de discerner l'un de l'autre les mécanismes portant sur l'acquisition et la transmission. En revanche, les différentes méthodes différencient sans problème le mécanisme portant sur la pathogénicité des deux autres mécanismes, même si les méthodes de régression ne permettent pas de conclure quant à la causalité de l'association qu'elles détectent pour ce mécanisme.

La caractéristique qui s'est détachée lors de ces analyses, quelle que soit la méthode employée, est l'importance de prendre en compte la saisonnalité présente dans les données d'infections à pneumocoque. Que celle-ci soit due à des facteurs environnementaux, intrinsèque à la dynamique d'un pathogène ou causée par l'interaction entre les pathogènes elle existe et ne pas la prendre en compte dans les méthodes de détection conduit à des résultats aberrants.

17.3 Une nouvelle méthode pour la détection de l'interaction grippe-pneumocoque

Enfin, en collaboration avec Matthieu Domenech de Cellès, nous avons proposé une nouvelle méthode d'étude de l'interaction entre deux pathogènes qui se base sur l'étude de la saisonnalité de chacun des deux pathogènes. Cette méthode est particulièrement adaptée à l'étude de données agrégées spatialement ou temporellement, ce qui la rend très utile en épidémiologie. Elle se fonde sur la caractérisation de la saisonnalité des données étudiées et permet à la fois de mieux connaître cette saisonnalité et ensuite de quantifier l'interaction potentielle entre deux pathogènes.

Nous l'avons appliquée à l'étude de l'association entre les syndromes grippaux et les infections invasives à pneumocoque en France et nous avons obtenu des résultats qui révèlent une faible association entre ces données. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par d'autres méthodes classiques.

Chapitre

18

Perspectives

18.1 La modélisation mathématique des interactions entre pathogènes

18.1.1 La nécessité des modèles agents pour prédire

Une description au niveau individuel

Les modèles agents sont de plus en plus utilisés en épidémiologie, du fait de leur capacité à intégrer des phénomènes qui se produisent à l'échelle individuelle tout en permettant d'observer leurs effets à l'échelle populationnelle. Ces modèles permettent par exemple de spécifier le statut infectieux des individus par rapport à un ou plusieurs pathogènes, leur exposition à des médicaments ou vaccins, etc. et de définir avec précision les processus en jeu entre les individus. Il est également plus simple d'intégrer des structures sur les individus au sein d'un modèle agent que dans les approches compartimentales, qu'il s'agisse de structures relatives à l'âge, aux réseaux de contacts des individus, à la création de communauté d'individus, etc. En ce qui concerne l'étude des interactions entre pathogènes, les mécanismes biologiques sous-jacents se situant au niveau individuel, l'utilisation de modèles agents pour les décrire est particulièrement appropriée. La définition de ces mécanismes d'interaction peut se faire de manière très rigoureuse au sein d'un modèle agent, tant au niveau de leurs conditions d'application selon les états des individus qu'au niveau de la précision de l'échelle temporelle à laquelle ils se déroulent.

Extrapoler des situations connues pour fournir des prédictions

Ce type de modèle est donc particulièrement indiqué pour reproduire des situations connues, puis les étendre en testant différents scénarios d'action afin de fournir des prédictions. De nouvelles mesures de santé publique visant à prendre en compte les interactions entre pathogènes peuvent ainsi être mises à l'essai grâce à ces modèles afin d'en tester les effets. Des scénarios

de campagnes de vaccination de certaines parties de la population ou la préconisation de certains médicaments contre un pathogène donné peuvent par exemple être envisagés, de façon à mesurer leur impact possible sur un ou plusieurs autres pathogènes en interaction avec le premier.

18.1.2 Mieux comprendre les comportements des modèles compartimentaux

La difficulté de modéliser l'interaction

Les mécanismes d'interaction au sein d'un modèle compartimental ne peuvent être décrits que grossièrement car la résolution de ce type de modèle n'est pas individuelle mais se situe au niveau des compartiments [180]. Certains phénomènes ne pouvant être reproduits exactement, il est nécessaire de recourir à des artifices afin de les inclure dans le modèle, que ce soit par l'ajout d'un nouveau compartiment ou de nouveaux paramètres qu'il faudra alors être capable d'estimer. C'est par exemple le cas des phénomènes de décolonisation des individus ou d'infection simultanée par différents pathogènes qu'il n'est pas aisé de représenter pour des groupes d'individus.

Cependant, il n'est pas toujours nécessaire de représenter tout ce qui peut se produire à l'échelle individuelle, voire cellulaire. Selon l'objectif pour lequel le modèle est utilisé, une représentation macroscopique approchée de certains processus peut s'avérer suffisante pour décrire ou estimer des phénomènes à l'échelle de la population.

Identifier les mécanismes indispensables

Dans les modèles compartimentaux, des représentations différentes du déroulement d'un processus au sein d'un modèle peuvent conduire à un comportement différent du modèle dans son ensemble, voire produire une dynamique intrinsèque uniquement liée au choix de la représentation de ce processus. La modélisation reste une simplification de la réalité, bien comprendre l'impact de chaque mécanisme sur la dynamique du modèle est important afin d'identifier ceux qui sont indispensables et ceux qui n'apportent rien au modèle.

Dans un cadre aussi complexe que celui de la représentation des interactions entre pathogènes, envisager toutes les hypothèses possibles, les modèles qui en découleraient et étudier les dynamiques associées à chacun serait particulièrement intéressant. La figure 18.1 est un exemple d'une telle réflexion sur le moyen de représenter la transmission de deux souches du pneumocoque. Nous avons envisagé différentes hypothèses de transmission en étendant les mécanismes présentés dans les revues de Spicknall *et al.* et Colijn *et al.* [81, 181]. Les mécanismes intégrés dans ces modèles regroupent le remplacement (la co-infection est impossible), la co-infection simple, l'effet de l'histoire naturelle sur la co-infection (l'ordre d'acquisition ou de décolonisation des souches ont une importance) et la co-infection avec domination possible d'une souche.

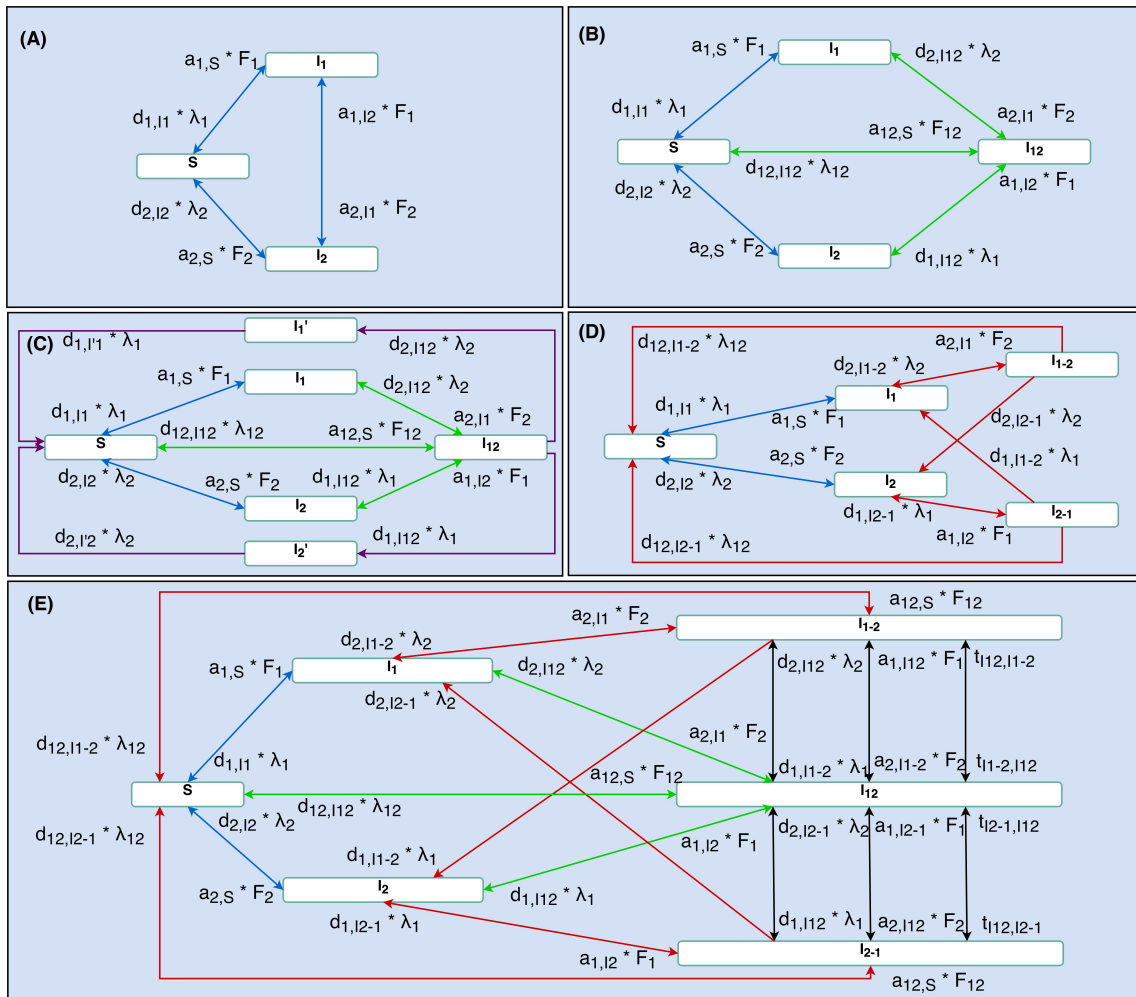


FIGURE 18.1 – Ensemble de modèles compartimentaux représentant la colonisation par deux souches du pneumocoque selon différentes hypothèses. Dans tous les modèles, S représente les individus sensibles aux deux souches, I_1 et I_2 correspondent aux individus colonisés respectivement par les souches 1 et 2 uniquement, I_{12} représente les individus colonisés par les deux souches, I_1' et I_2' indiquent les individus colonisés respectivement par les souches 1 et 2 après avoir été décolonisés par la deuxième souche, enfin I_{1-2} et I_{2-1} correspondent aux individus colonisés par les deux souches avec une plus grande charge bactérienne pour la souche 1 et la souche 2, respectivement. **A** Modèle de remplacement. **B** Modèle de co-infection. **C** Modèle dans lequel l'ordre de décolonisation des souches a une importance. **D** Modèle dans lequel l'ordre d'acquisition des souches a une importance. **E** Modèle de domination intra-hôte.

Connaître le comportement des modèles

Ces différents modèles produisent des dynamiques distinctes, notamment en ce qui concerne la domination par l'une ou l'autre des souches à l'équilibre. Dans le futur, comparer rigoureusement le comportement de ces modèles à celui d'un modèle agent devrait permettre de mieux comprendre la manière de modéliser l'interaction.

D'autre part, les études de Spicknall et Colijn [81, 181] étudient ces modèles dans un état d'équilibre stable uniquement. Or l'étude de l'état transitoire avant la survenue de l'équilibre pourrait également présenter un intérêt majeur, notamment dans le cas de l'étude du pneumocoque pour lequel rien n'indique que l'équilibre soit atteint dans la réalité.

18.2 Les interactions entre pathogènes

18.2.1 L'importance de la saisonnalité

Les motifs saisonniers observés dans l'incidence de nombreuses maladies infectieuses sont encore peu compris de nos jours. De fait, les facteurs susceptibles de créer une telle saisonnalité sont nombreux et des combinaisons variables de différents facteurs entrent probablement en jeu pour les diverses maladies infectieuses présentant une incidence saisonnière [133, 134].

Les interactions entre pathogènes représentent un facteur de saisonnalité, le caractère saisonnier d'un pathogène pouvant être transmis via l'effet d'une interaction avec un autre pathogène. Il est donc important à la fois de mieux comprendre les facteurs qui créent la saisonnalité en premier lieu (variations météorologiques, calendrier scolaire, vecteurs non-humains, etc.), mais également de prendre en compte cette saisonnalité lors de l'étude des maladies infectieuses et notamment des interactions entre pathogènes. Les résultats présentés dans la partie II suggèrent que tester la présence d'une saisonnalité dans les données d'incidence avant de les analyser est primordial, puisque les méthodes utilisées par la suite pour l'étude de ces données ou leurs conditions d'application ne seront pas nécessairement les mêmes.

18.2.2 Différents mécanismes d'interaction en jeu

Nos résultats montrent que l'interaction entre deux pathogènes repose sur des mécanismes biologiques multiples et difficiles à identifier au niveau populationnel. Des études intra-hôtes pour analyser les réactions de l'hôte à la présence d'un seul ou de plusieurs pathogènes sont nécessaires pour continuer à améliorer les connaissances sur les pathogènes et les mécanismes qui sous-tendent leurs interactions. Il nous paraît également important d'accroître les liens entre études de simulation et études intra-hôtes, afin de vérifier si les hypothèses sur les mécanismes d'interaction au niveau individuel ont un sens au niveau cellulaire ou si elles pourraient permettre de mettre en lumière de nouveaux mécanismes.

Au niveau individuel, *a fortiori* au niveau populationnel, certains de ces mécanismes biologiques peuvent être regroupés car leur effet macroscopique est semblable. C'est ce que nous avons fait lors du développement du modèle SimFI en dégagant trois mécanismes macroscopiques d'interaction entre la grippe et le pneumocoque à partir des nombreux mécanismes biologiques relevés dans la littérature. Dans le cadre de ce travail, nous avons étudié ces mécanismes d'interaction un à un. Dans le futur, il serait nécessaire d'également simuler et étudier les données d'incidence produites par le modèle pour des combinaisons de mécanismes d'interaction, qui nous semblent plus appropriées pour reproduire fidèlement les données réelles. Ceci permettrait d'une part de se prononcer sur le poids et le rôle de chacun des mécanismes d'interaction du modèle sur la dynamique au niveau de la population, d'autre part de fournir des prédictions sur l'effet de diverses mesures de contrôle des infections à pneumocoque.

18.2.3 La nécessité d'obtenir de nouvelles données

Données intra-hôtes

Afin de pouvoir étudier plus précisément les effets que les co-infections par plusieurs pathogènes peuvent avoir sur l'hôte humain, des études intra-hôtes pourraient être utiles. En effet, peu de données sont pour l'instant disponibles en ce qui concerne par exemple les modifications potentielles de l'histoire naturelle de certaines maladies suite à la présence de plusieurs pathogènes, la modification des durées de colonisation ou infection par la présence d'autres pathogènes, ou

la sévérité de la maladie. Certains pathogènes favorisent également la prolifération des autres, ou augmentent la sensibilité de l'hôte pendant un certain temps.

Données individuelles

Bien que les différentes forces d'interaction testées au cours de nos simulations soient relativement élevées au niveau individuel, elles ne mènent pas nécessairement à un très grand nombre de cas supplémentaires liés à l'interaction entre grippe et pneumocoque. Dans les simulations que nous avons menées et pour les infections à pneumocoque modélisées, une probabilité d'acquisition du pneumocoque multipliée par 4 par l'infection grippale ne conduit qu'à 5% de cas d'infections à pneumocoque supplémentaires par an, soit environ 1 cas supplémentaire par semaine durant la période d'épidémie grippale. Nos analyses montrent qu'il est difficile de détecter cette interaction au niveau de la population.

Des données individuelles longitudinales détaillées des pathogènes présents au niveau des voies respiratoires pourraient permettre de mieux comprendre les interactions qui peuvent s'y produire et faciliter leur détection.

Données populationnelles

Enfin, les différents réseaux de surveillance pour de nombreux pathogènes ou maladies, qui sont présents dans de nombreux pays, pourraient éventuellement réunir leurs données afin d'être en capacité de détecter des événements concomitants inhabituels qui pourraient être dus à des interactions entre pathogènes.

18.3 L'importance des interactions entre pathogènes en santé publique

18.3.1 Optimiser l'usage des médicaments

La multiplication des résultats publiés indiquant que de nombreux pathogènes pourraient interagir les uns avec les autres ouvre la voie à de nouvelles manières d'envisager la gestion des maladies infectieuses en termes de santé publique. D'une part, il devient important de prendre en compte les effets secondaires dus à d'éventuelles interactions avant de décider d'agir sur un pathogène à travers de nouvelles mesures de contrôle; d'autre part, des pathogènes sur lesquels il est difficile d'intervenir pourraient devenir accessibles au travers de leur interaction avec un autre pathogène sur lequel il est plus simple d'agir.

De plus, de nouvelles stratégies globales prenant directement en compte les interactions entre plusieurs pathogènes pourraient voir le jour, afin d'optimiser les recommandations sur l'utilisation de médicaments ou les campagnes de vaccination de la population par exemple. Dans le cas de l'interaction entre la grippe et le pneumocoque, puisque la grippe semble favoriser l'infection par le pneumocoque, il pourrait par exemple être envisagé d'étendre la recommandation vaccinale aux enfants de moins de 5 ans afin de les protéger également des infections à pneumocoque auxquelles ils sont particulièrement sensibles. Une réduction du nombre d'infections à pneumocoque pourrait également avoir comme effet collatéral de réduire la consommation d'antibiotiques contre ces mêmes infections et potentiellement limiter la propagation de souches de pneumocoque résistantes aux antibiotiques. Bien évidemment, des études supplémentaires sur les mécanismes de l'interaction entre la grippe et le pneumocoque et sur l'effet de telles mesures de contrôle sur la propagation de ces pathogènes sont encore nécessaires.

18.3.2 Envisager la lutte contre les maladies infectieuses de manière globale

Afin de mettre en place des stratégies globales de lutte contre les maladies infectieuses, de nombreux paramètres sont à prendre en compte, qui peuvent se classer en trois grandes catégories : ceux ayant trait aux pathogènes, ceux se rapportant aux individus et enfin ceux dépendant de l'environnement. En ce qui concerne les pathogènes, entrent en ligne de compte notamment la multiplicité des pathogènes auxquels nous sommes exposés, leurs interactions ou encore le développement de l'antibio-résistance. Pour ce qui est des individus, divers comportements sont à considérer comme par exemple les habitudes de recherche de soins, de suivi des traitements médicamenteux ou de respect des consignes de prévention. Enfin, l'environnement dans lequel nous évoluons joue également un rôle à travers les conditions météorologiques, la pollution ou la vie en communauté pour n'en citer que quelques-uns. Dans ce contexte, le rôle de la modélisation et en particulier des modèles agents est prépondérant.

Mieux comprendre tous ces paramètres, la manière dont ils dépendent ou non les uns des autres, à quel point ils peuvent agir les uns sur les autres et comment utiliser ces informations efficacement pour contrôler la transmission des maladies infectieuses est l'un des aspects primordiaux de la recherche en santé publique. L'étude des interactions entre pathogènes se situe au coeur de cette problématique et ouvre de nouvelles perspectives pour lutter contre les maladies infectieuses dans ce contexte global.

18.4 Conclusion

Cette thèse contribue à l'étude des interactions entre pathogènes au niveau populationnel à travers une approche de modélisation mathématique. En effet, le développement de modèles agents devrait permettre dans le futur de mieux prendre en compte la multiplicité des facteurs en jeu lors des interactions entre pathogènes et d'appréhender ce système complexe pour optimiser le contrôle des maladies infectieuses.

Annexes

Annexe

A

Ayant trait à la partie I

A.1 Article

Le modèle SimFI décrit dans la partie I a donné lieu à une publication dans le journal « BMC Infectious Diseases ». Cet article est reproduit dans son intégralité ci-après.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



An agent-based model simulation of influenza interactions at the host level: insight into the influenza-related burden of pneumococcal infections

Hélène Arduin^{*} , Matthieu Domenech de Cellès, Didier Guillemot, Laurence Watier and Lulla Opatowski

Abstract

Background: Host-level influenza virus–respiratory pathogen interactions are often reported. Although the exact biological mechanisms involved remain unelucidated, secondary bacterial infections are known to account for a large part of the influenza-associated burden, during seasonal and pandemic outbreaks. Those interactions probably impact the microorganisms' transmission dynamics and the influenza public health toll. Mathematical models have been widely used to examine influenza epidemics and the public health impact of control measures. However, most influenza models overlooked interaction phenomena and ignored other co-circulating pathogens.

Methods: Herein, we describe a novel agent-based model (ABM) of influenza transmission during interaction with another respiratory pathogen. The interacting microorganism can persist in the population year round (endemic type, e.g. respiratory bacteria) or cause short-term annual outbreaks (epidemic type, e.g. winter respiratory viruses). The agent-based framework enables precise formalization of the pathogens' natural histories and complex within-host phenomena. As a case study, this ABM is applied to the well-known influenza virus–pneumococcus interaction, for which several biological mechanisms have been proposed. Different mechanistic hypotheses of interaction are simulated and the resulting virus-induced pneumococcal infection (PI) burden is assessed.

Results: This ABM generates realistic data for both pathogens in terms of weekly incidences of PI cases, carriage rates, epidemic size and epidemic timing. Notably, distinct interaction hypotheses resulted in different transmission patterns and led to wide variations of the associated PI burden. Interaction strength was also of paramount importance: when influenza increased pneumococcus acquisition, 4–27% of the PI burden during the influenza season was attributable to influenza depending on the interaction strength.

Conclusions: This open-source ABM provides new opportunities to investigate influenza interactions from a theoretical point of view and could easily be extended to other pathogens. It provides a unique framework to generate *in silico* data for different scenarios and thereby test mechanistic hypotheses.

Keywords: Agent-based model, Influenza, Between-pathogens interaction, Interference, Transmission dynamics, Pneumococcus, Simulation, Burden, Mathematical model

* Correspondence: helene.arduin@pasteur.fr
Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases, UMR1181 - Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Inserm, Institut Pasteur, B2PHI Unit – Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France



Background

Influenza is a respiratory virus that imposes a heavy burden on human populations by causing millions of severe illness cases and deaths worldwide every year [1], despite the development of public health policies to limit its propagation. The virus infects the human respiratory tract where other species of bacteria or viruses cohabit. In recent years, interest has grown in the potential role of pathogen–pathogen interactions for host respiratory tract infection or colonization. These interactions have been investigated from different biological, clinical and epidemiological perspectives [2–4]. Several pathogens are thought to interfere with influenza viruses: respiratory syncytial virus [5], rhinovirus [5, 6], *Streptococcus pneumoniae* [2, 7, 8], *Haemophilus influenzae* [9], *Staphylococcus aureus* [10] etc. Even though the biological mechanisms governing those interactions are not well known, many hypotheses have been advanced. The presence of a second pathogen has been postulated to alter some pathogens' natural cycles within the host or to modify their transmission patterns [2, 7, 11, 12]. If they indeed exist, these interactions might impact the pathogens' transmission dynamics in human populations and their burden in terms of public health.

A long-studied interaction among respiratory pathogens is that between influenza viruses and *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) [2, 8, 13]. Influenza usually infects the human upper respiratory tract but can also spread to the lower respiratory tract, causing more severe illness [14, 15]. Pneumococcus is a very common bacterial species of the human upper respiratory tract [16], that asymptotically colonizes the nasopharynx of individuals and is naturally cleared after a few weeks, depending on age [17, 18]. When the bacteria invades the surrounding tissues or the bloodstream, various bacterial infections can occur, ranging from mild otitis media to more severe pneumonia or meningitis [19]. A synergistic relationship between these two pathogens has been suggested [8], with influenza infections thought to increase the risk of severe secondary pneumococcal infections (PI) [7, 8, 20]. However, the interaction mechanisms and consequences in terms of morbidity or mortality, and, more generally, the public health burden, are still very poorly known.

Mathematical modeling is a powerful tool to explore the epidemiology and spread of infectious diseases [21–23]. Historically, most published models have been based on a compartmental approach formalizing the transmission of a given pathogen of interest, while neglecting all the other microorganisms simultaneously colonizing or infecting the population. In those models, pathogens are assumed to infect populations in an independent manner [24–26]. In recent years, the compartmental approach has proven

very useful to assess biological hypotheses exploring pathogen interactions and their implications in terms of public health [27–29]. However those models become very complex when trying to model precisely the phenomena occurring at the individual level. In contrast, the agent-based model (ABM) framework is particularly appropriate in this context. Processes are defined at the individual level, allowing a detailed definition of each pathogen's natural history and the complexity of within-host phenomena. For example, the exact interaction timeframe can be precisely set in an ABM, whereas it is much more difficult to do so with compartmental models.

Herein, we describe a novel individual-based simulator of the co-circulation of influenza virus (henceforth referred to as influenza) in interaction with another respiratory pathogen in a virtual population of humans, the Simulator of Flu in Interaction (SimFI) framework. We used this framework to explore the particular context of influenza and pneumococcus co-circulation. Based on simulated data, we assessed the potential burden of PI cases attributable to influenza, under different interaction hypotheses.

Model and methods

We developed a stochastic ABM, in which each human individual is specifically modeled and his/her successive infectious states recorded. The model is applied to simulate influenza and a second pathogen, which can be either epidemic (causing annual outbreaks but absent most of the year) or endemic (present in the population throughout the year). The between-pathogen interactions and their consequences can vary according to the chosen pathogen.

We used the NetLogo multi-agent programmable modeling environment for the implementation [30]. The model is freely available on the following website <http://b2phi.inserm.fr/#/resources/71/NetLogo-SimFI-model>.

Global overview

Individuals are characterized by several variables monitoring their location, age and infectious state concerning the two pathogens. The simulation time step is the day. On each day of the simulation individuals move in the simulated world and come into contact with other people. From those contacts, the transmission of one or both pathogens is possible and will result in reevaluations of the variables describing infectious status. Here years define epidemic years, starting on October 1st and ending on September 30th.

Simulation set-up

The model is artificially spatially explicit so that the individuals can move, in what the NetLogo software refers

to as a “world”, which is a torus divided into patches. Two persons are considered to be in contact if they coincide on the same patch at a given time. The dimension of the patches – and thus of the world – is set in order to have, on average, 13 contacts per person and per day as reported by the Polymod study and its French equivalent [31, 32]. The individuals move in this world each day in a randomly chosen direction at a distance ranging from 1 to 10 patches. The individuals are initially healthy and uniformly distributed at random around the world, with uniformly distributed ages. By default, birth and death rates are fixed in order to keep the population size constant at 100,000 individuals.

Natural histories of the pathogens

Figure 1 illustrates the natural histories of the pathogens. At any given time, all individuals can acquire one or both circulating pathogens. During the simulation, when a new individual enters a new infectious state, the duration for which he/she will remain in this state is drawn from a Gamma distribution, with a mean value set by the user.

Influenza implementation

Natural history

Once an individual is infected with an influenza virus, the incubation period is assumed to last an average of 2 days [33, 34], followed by a symptomatic phase lasting an average of 4 days [26, 27, 32, 33]. During these two stages, we assumed that the individual would be contagious from day 2 post-virus infection until 2 days after the symptoms began [27, 33, 34]. Once the symptomatic period is over, the individual is assumed to be immune to the current virus. Default values for the influenza cycle can be found in Fig. 1 timeline and Table 1.

Influenza set-up

On the first day of each epidemiological year, the characteristics of the coming influenza outbreak are set. The influenza-associated infectiousness probability is drawn from a normal probability distribution with a mean value set by the user (3.3% per contact-day by default). A portion of randomly chosen individuals is immunized against the coming influenza virus (default at 23%) to take into account natural or acquired immunity in the population. The importation date of the first cases is randomly drawn from a gamma distribution of mean 71 and standard deviation 28, and the number of imported cases is randomly chosen between 20 and 30. Every individual has a 20% probability of being reported when they enter the symptomatic phase. Default values were chosen to obtain incidence series comparable to French surveillance data from the Sentinel Network [35].

Second pathogen implementation

Natural history

Individuals can acquire the second pathogen in a similar way as they acquire influenza, with user-defined characteristics of natural history (mean durations of the asymptomatic and symptomatic phases, the duration of the contagious period, the reporting probability, and the characteristics of potential immunity). The generic timeline of the second pathogen is represented on Fig. 1.

Second pathogen set-up

If the second pathogen is epidemic, the outbreak set-up is similar to that of influenza, with a mean infectiousness rate, initial immunity proportion, importation period, and number of imported cases all to be defined by the user. If the second pathogen is endemic, a fraction of randomly chosen individuals (20% of the population by

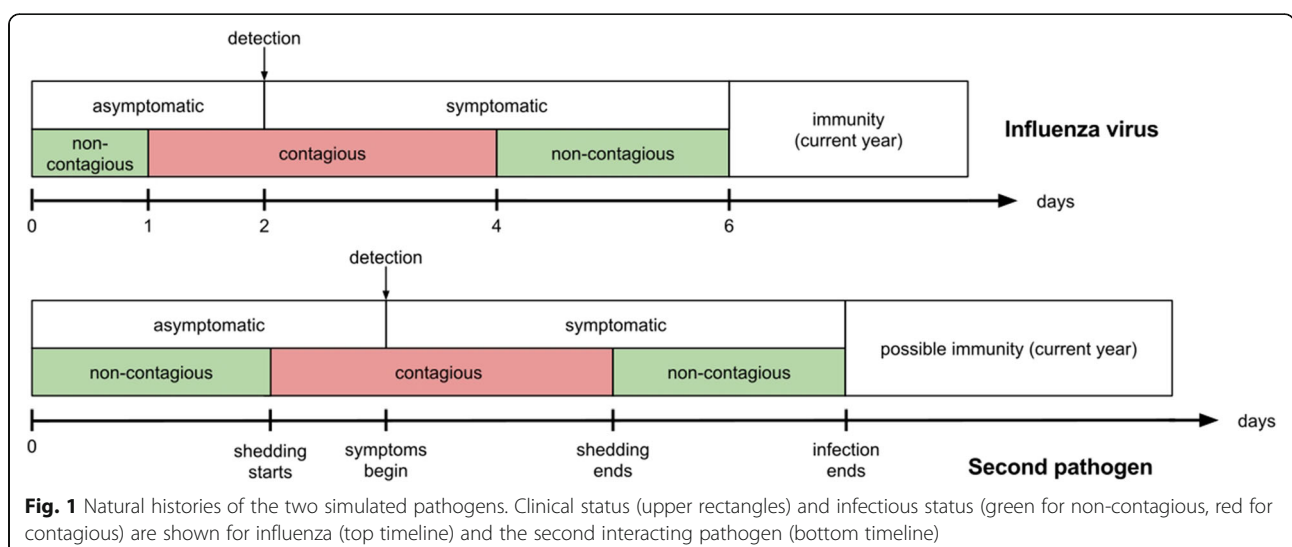


Table 1 Main model parameters and their default values

Description	Default value	Rationale
Population size	100,000 persons	chosen for computational purposes
Influenza virus		
Transmission-probability rate	$N(\text{mean } 0.03; \text{SD}^* 0.001)$ per contact-day	calibrated to match French influenza-like illnesses data [35]
Reporting probability of symptomatic cases	20%	
Initial percentage of immune people each year	23%	
Incubation period	$\Gamma(\text{mean } 2; \text{var } 0.1)$	[33, 34]
Symptomatic period	$\Gamma(\text{mean } 4; \text{var } 1)$	[26, 27, 34, 49]
Shedding period	(1 day after asymptomatic state onset; 2 days after symptomatic state onset)	[27, 33, 34]
Second pathogen (pneumococcus example default values)		
Asymptomatic period duration	$\Gamma(\text{mean } 21; \text{var } 25)$	[18, 37]
Infection-probability rate	4.2e-5 per day	calibrated to obtain an average annual incidence of 220 PI cases per 100,000 [38]
Symptomatic case-reporting probability	100%	all PI cases are assumed to be reported
Symptomatic period duration	$\Gamma(\text{mean } 12; \text{var } 16)$	[38]
Shedding onset in the asymptomatic phase	Day 0	[17, 39, 40]
Shedding end in the symptomatic phase	Day 2	due to severity, PI cases are assumed to be isolated after 2 days of symptoms
Acquisition interaction (α_{12}, α_{21})	(1, 1)	to be varied
Transmission interaction (θ_{12}, θ_{21})	(1, 1)	to be varied
Endemic case: specific parameters		
Carriage rate in the population (% of asymptomatic individuals)	20%	[17, 39, 40]
Immunity-period duration (immunity reinitialized at the end of every year)	300 days	no immunity assumed for pneumococcus
Pathogenicity interaction (π_{12})	1	to be varied
Epidemic case: specific parameters		
Beginning of the 2nd pathogen epidemic	$U(30 - 60)$ days after influenza epidemic onset	can be varied according to the chosen pathogen
No. of cases when the 2nd pathogen epidemic starts	$U(20 - 30)$	
Initial percentage of immune people	25%	
Cross-immunity interaction (μ_{12}, μ_{21})	(1, 1)	to be varied

*SD: standard deviation.

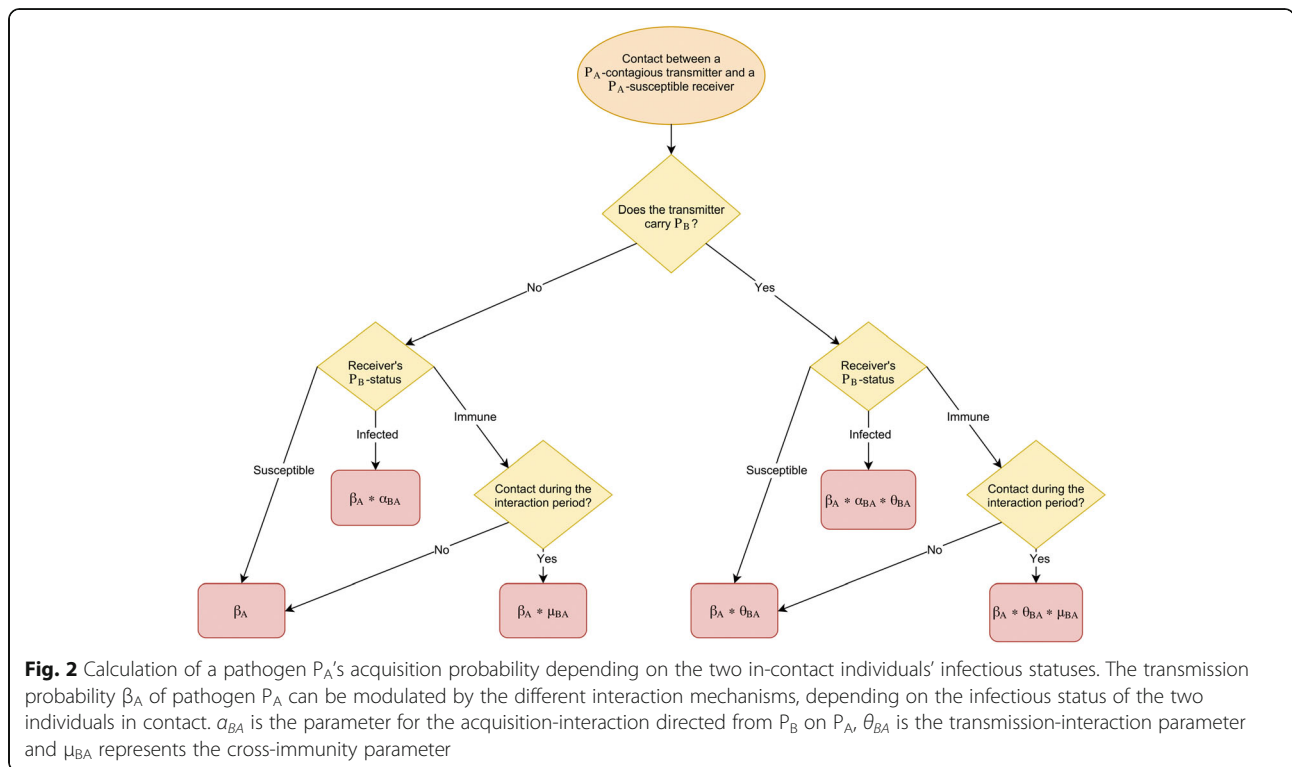
default) acquires the pathogen, thus entering the asymptomatic phase at the beginning of the simulation.

Interactions

Different interaction mechanisms influencing the pathogens' infection dynamics are embedded in our model. They are based on the main biological mechanisms found in the literature on influenza interactions [2, 7, 8, 13], and summarized as macroscopic mechanisms at the individual level.

The different mechanisms are implemented through multiplicative parameters modulating the pathogens' transmission (β) or infection (p) probabilities (Fig. 2). The "acquisition"-interaction parameter, represented by

α , modifies an individual's probability of actually acquiring a second pathogen when a first one is already present. The "transmission"-interaction parameter, θ , modifies the probability of an individual simultaneously colonized or infected by both pathogens to transmit them to susceptible contacts. The "cross-immunity"-interaction has only been observed in the case of two viruses co-circulating (epidemic pathogens); its parameter, μ , modulates the probability of individuals immune to one pathogen of being infected with the second pathogen. Finally the "pathogenicity"-interaction, with the π parameter, which has only been suggested when an epidemic and an endemic pathogens (eg. bacteria) co-circulate, modifies the probability of developing an



infection with an endemic pathogen for individuals carrying both influenza and the endemic pathogen. The modulated probabilities for each interaction phenomenon (except for π which doesn't occur during transmission) are detailed in Fig. 2.

For all interaction mechanisms, when the interaction parameter is >1 , the risk of acquiring, transmitting or developing an infection with a second pathogen is higher for individuals already infected with one pathogen; when the parameter is <1 the risk is lower; and when the parameter = 1, the probability is unchanged and the interaction is not activated. The acquisition, transmission and cross-immunity mechanisms can represent either an influenza impact on the second pathogen's epidemiology or vice versa. Consequently, for each of these mechanisms, two parameters are defined and can be independently activated or not. For the pathogenicity interaction, we assumed it to be only an effect of influenza on the endemic pathogen, thus only one parameter controls this mechanism. All interaction parameters values are set to 1 by default (Table 1). The duration of the cross-immunity interaction in the pathogen's cycle can also be specified.

Use of the model

Through the NetLogo platform we created a user-friendly interface to make our model easy to use and to adapt to test different assumptions or hypotheses [36].

The user is asked to provide values for a list of parameters (default values in Table 1). NetLogo offers different visualization solutions, including plots and variable monitors, while the simulation is running, or recording of chosen variables. By default, our simulator recorded the daily number of new symptomatic cases for influenza and the other pathogen. More outputs can be added easily.

Stochasticity, reproducibility and technical information

All random numbers and probabilities of transmission, acquisition and infection for both pathogens were randomly chosen. NetLogo uses a random number generator to provide pseudo-random numbers which are determined by the choice of a seed at the beginning of each new simulation.

For the simulations we used the computational and storage services (TARS cluster) provided by the IT Department at Institut Pasteur, Paris. Graphs and statistical analyses were performed with R version 3.3.3.

Model calibration for the influenza–pneumococcus application

Pneumococcus natural history

The pneumococcus parameters default values are given in Table 1, and a timeline of pneumococcal natural history can be found in Additional file 1. Pneumococcus commonly colonizes the human nasopharynx. This

colonization state is thought to be mostly asymptomatic and is represented in our model by the asymptomatic period, which lasts an average of 3 weeks [18, 37], after which the bacterium is naturally cleared. During this asymptomatic period, an individual carries the bacteria, is contagious, and at risk of developing a PI. Herein, we considered only pneumococcal pneumonia as a potential PI and retained a 12-day symptomatic period [38], during which the individual is contagious during the first 2 days. In the model, when a subject develops a PI, it is always reported (100% reporting probability assumed), and we considered no immunity to the disease. The carriage rate in the population was set at 20% [17, 39, 40]. The probability of developing a PI was calibrated to obtain an annual average of 220 PI cases per 100,000 [41].

Seasonality

PIs have a seasonal trend, with more cases during the winter than summer [42, 43]. We integrated this particularity into the model through a simple threshold function: from October 1st to April 30th, the probability of developing an infection was unchanged, but from May 1st to September 30th this probability was divided by 4, which is consistent with French surveillance data on PIs.

Influenza-pneumococcus interactions

Several studies have investigated a potential interaction between influenza virus and pneumococcus [7, 8, 20]. Their results show a unilateral effect of influenza infection on pneumococcus colonization and infection [7, 13, 20], involving several potential biological mechanisms. First, influenza infection is thought to increase the number of binding sites in the nasopharynx leading to increased adherence of the bacterium [8, 13]; at the individual level, it may result in an increased chance of colonization by pneumococcus, modelled here through the acquisition-mechanism. Second, viral infection may increase pneumococcal transmission, potentially as a result of influenza-related symptoms that cause higher shedding of the bacterium [7], this can be directly modelled through the transmission-mechanism. Lastly, influenza infection has been suggested to facilitate the progression from carriage to severe disease [7, 8], an effect modelled here by the pathogenicity-mechanism, which modulates the risk of bacterial disease in colonized (i.e. asymptomatic) individuals (see the figure in Additional file 2).

Simulations

By varying the values of the different interaction parameters modulating pneumococcal-acquisition (α_{ij}), -transmission (θ_{ij}), -cross-immunity (μ_{ij}), and -pathogenicity (π_{ij}), many interaction scenarios can be

simulated. We modified independently the parameters corresponding to the influenza-pneumococcus interaction for our simulations: when one interaction mechanism is activated, the corresponding parameter is set to a non-1 value, while the other interaction parameters are fixed to 1. For each of the three parameters considered here (α_{12} , θ_{12} , and π_{12}), the following values were independently tested: 2, 5, 10, 15, 25, 50, 75, 100, corresponding to a total of 24 scenarios. A baseline scenario with no interaction was also simulated. For each scenario, 1000 independent epidemiological years were simulated from the model.

Evaluation of PI burden

The ABM structure operates at the individual level, offering the possibility to monitor each person's history for both pathogens. The exact PI-case count caused by the influenza interaction can then be derived, and the influenza-related burden of PI computed. As the acquisition- and the transmission-interaction mechanisms operate during pneumococcal carriage, some PIs are directly caused by the interaction between the virus and the bacterium, while others are secondary cases that are an indirect consequence of the interaction. For example, someone who acquired pneumococcus as a result of the interaction and then developed a PI is a direct PI case, but if this person transmits pneumococcus to someone else and this second individual then develops a PI, it is an indirect PI case. Because the pathogenicity mechanism operates during the transformation from carrier to infected individual, it only leads to direct cases per our definition.

The influenza-induced burden of PIs for one scenario was calculated as the difference between the mean total number of PIs for the considered scenario (over the 1000 iterations) and the mean total number of PIs for the baseline scenario in which no influenza-pneumococcus interaction mechanism was activated. The burden was assessed for three different periods of the simulated epidemiological year: during influenza season only, post-influenza season only, and during the entire year (therefore including the two previously cited periods). The influenza season is defined as weeks with >150 new influenza cases reported, the post-influenza season is the period starting immediately after the end of the influenza season, as we defined it, and lasting until the end of the simulated year (September 30th).

Results

In the following, all average numbers of cases are reported per 100,000 inhabitants.

Model outputs

Simulation of influenza

Influenza dynamics are well-reproduced by the model, as displayed in Fig. 3 and the figure in Additional file 3.

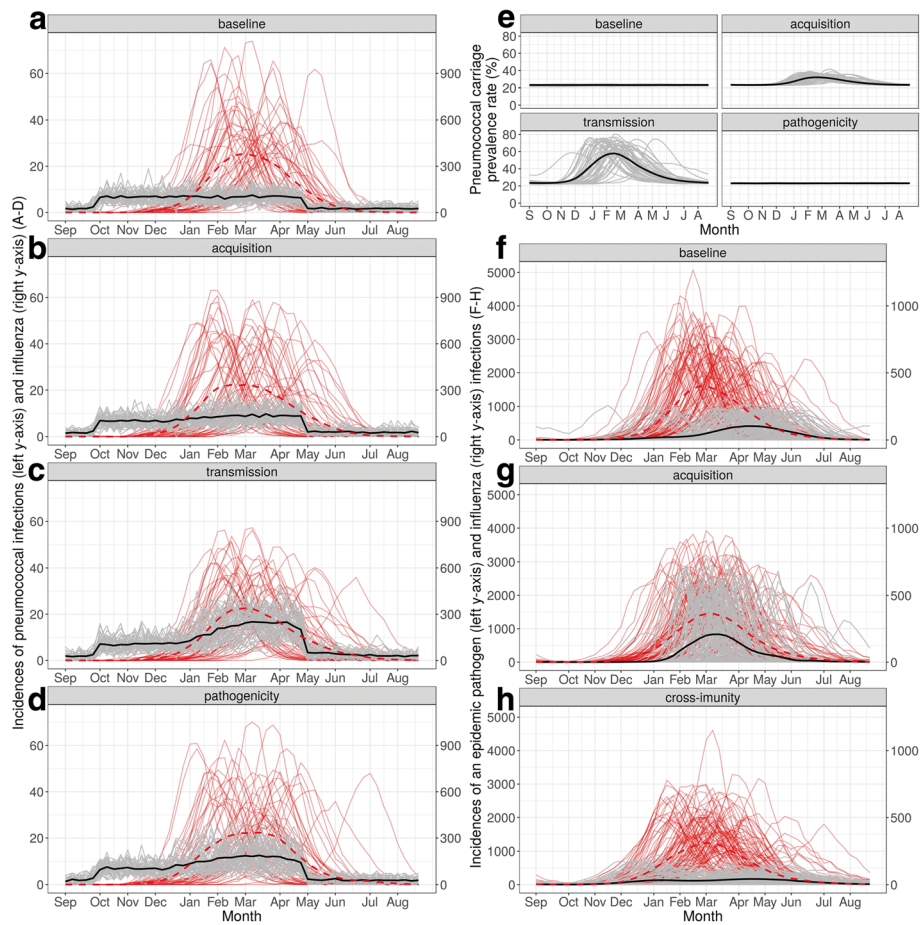


Fig. 3 Weekly incidence of simulated cases per 100,000 for influenza and the two possible co-circulating pathogens. 50 iterations of the model (grey and red lines) are presented, along with the average incidence over those iterations (black line for PI or second epidemic pathogen, dashed red line for influenza). **(a–d)** For influenza (red), the following parameter values were used for the simulations: transmission probability 3.3% per contact-day; 23% of the population initially immunized; 20% case-reporting probability; no interaction mechanism activated between influenza and the second pathogen. For PI cases (black and grey), the following parameter values were used: carriage rate 20%; pathogenicity rate 4.2×10^{-5} per day; no immunity; 100% case-reporting probability; no interaction mechanism activated **(a)**, acquisition–interaction strength 50 **(b)**, transmission–interaction strength 50 **(c)**, and pathogenicity–interaction strength 50 **(d)**. **(e)** Pneumococcal carriage prevalence rate for the baseline scenario, the acquisition–interaction strength 50, the transmission–interaction strength 50, and the pathogenicity–interaction strength 50. **(f–h)** For influenza (red) and a second epidemic pathogen (black and grey) cases, the following parameter values were used for the latter: transmission probability 2.8% per contact-day; 25% of the population initially immunized; 20% case-reporting probability; no interaction mechanism activated **(f)**, acquisition–interaction strength 25 **(g)**, and cross-immunity–interaction strength 0.8 **(h)**

The mean duration of each outbreak and the average maximum numbers of influenza cases per year are all consistent with reported incidence data in France, extrapolated from the Sentinel Network [35]. Variations among the different years in terms of timing and size of the epidemics are visible, due to the stochasticity of the model. On average, over 1000 iterations, we found 5260 ([3760–6760] 95% confidence interval) annual influenza cases.

Simulation of an endemic pathogen (pneumococcus)

Weekly incidence series for PIs are presented in Fig. 3a–d. We reproduced several hundred PIs per year (mean 242

cases). The majority of PIs occurred in the winter (mean 203 from October to April), which is in accordance with the pneumococcal pneumonia incidence in France [44]. As observed in Fig. 3a–d and Additional file 3, the PI-incidence series differed markedly depending on which interaction mechanism was activated. In particular, pneumococcus prevalence (Fig. 3e) strongly shadowed the influenza outbreak for the acquisition and transmission mechanisms.

Simulation of another epidemic pathogen

Figure 3f–h and Additional file 3 illustrate the two successive epidemic series occurring during successive simulated

years for different interaction mechanisms from influenza on a second epidemic pathogen. Each mechanism specifically altered the resulting shape and timing of the second pathogen's outbreak. Strong over-induced acquisition (Fig. 3g) generated dramatically higher numbers of infections for the second epidemic pathogen (interaction-parameter strength 50). For strong cross-immunity interaction (interaction-parameter strength 0.8), the second epidemic was delayed several weeks (Fig. 3h), and the total number of cases was much lower than for the baseline scenario (Fig. 3f).

Influenza-related PI burden

In our simulations, the average influenza season lasted 11.6 weeks, and the post-influenza period lasted 26.6 weeks.

Baseline scenario

As expected, an average annual number of 242 PIs (mean 4.6 per week) was estimated when no between-pathogen interaction was considered [see the table in Additional file 4]. In accordance with pneumococcal seasonality, higher average numbers of cases occurred during the influenza season: 6.2 cases per week (72 cases in 11.6 weeks). In contrast, a mean of 2.8 cases per week, corresponding to 75 cases in 26.6 weeks, were obtained after the influenza season.

Influenza-induced over-acquisition

The burden of influenza-attributable PIs increased slightly with the acquisition parameter: above the threshold value of 15 it remained stable, representing on average 34 PIs out of 276 annual cases (around 12% of the total number of PIs) for the whole year, even for very high interaction-parameter values (Fig. 4a). During the influenza period, the influenza-induced PI burden also showed a threshold interaction-parameter value of 15, with an average burden of 26% of all PIs during this period (Fig. 4b – upper panel and Additional file 4). During the weeks following the influenza season, the interaction effect was prolonged with persistently about 9% of all that period's PIs which can be attributed to influenza for any parameter value (Fig. 4b – lower panel and Additional file 4). However, most of those PIs resulted from indirect/secondary cases and only 2% came from cases directly attributable to the interaction.

Influenza-induced over-transmission

The burden of influenza-attributable PI cases increased with the transmission-related parameter, regardless of the time period (whole year, influenza season or post-influenza season), reaching an influenza-induced burden of 68% for the highest parameter value during the influenza season (Fig. 4c – upper panel). The same held true

for the relative numbers of directly attributable cases. Interestingly, when the interaction parameter increased, more direct than indirect cases occurred.

Influenza-induced increased pathogenicity

The burden of influenza-attributable PI cases for the pathogenicity interaction was lower than the one for the acquisition interaction for parameter values up to 15, and lower than the PI burden for the transmission interaction for parameter values up to 100 (Fig. 4a). However the burden associated with the pathogenicity mechanism regularly increased with the interaction strength, the more striking increase being during the influenza season when it reached 65% of all PI cases for the strongest interaction link [see Additional file 4].

Timing of the interaction mechanisms

The effects of the different interaction mechanisms on the PI burden do not immediately follow the introduction of influenza, this lag was investigated by calculating the mean weekly burden for each interaction scenario. The results are exposed in the figure in Additional file 5. On one hand, a significant burden impact of the pathogenicity-interaction is generally observed 2 to 5 weeks after the first cases of influenza are introduced in the population. On the other hand, consequences of the acquisition- and transmission-interaction mechanisms are observed after a longer delay, and have longer-lasting effects on the influenza-induced burden than the pathogenicity mechanism, due to their impact on colonization.

Discussion

We developed a novel simulator of influenza virus in interaction with a second pathogen. The SimFI framework successfully reproduces the co-circulation of influenza and other pathogens, either epidemic or endemic. We obtained realistic simulated datasets in terms of weekly incidence, epidemic size and timeframe, and carriage rate. The effects of the different influenza-pneumococcus-interaction mechanisms implemented were assessed. For the endemic pathogen, the effects of the acquisition and transmission mechanisms on the dynamics were similar and could not be discriminated visually on the incidence series; the pathogenicity mechanism also had similar dynamics but the incidence series more closely paralleled the influenza epidemics than for the former two.

We used the SimFI framework to evaluate the influenza-attributable PI burden in a series of simulations, characterized by different interaction hypotheses. We found that for the acquisition-interaction mechanism, the burden rapidly reached a maximum around 26% of PIs during the influenza period, when the

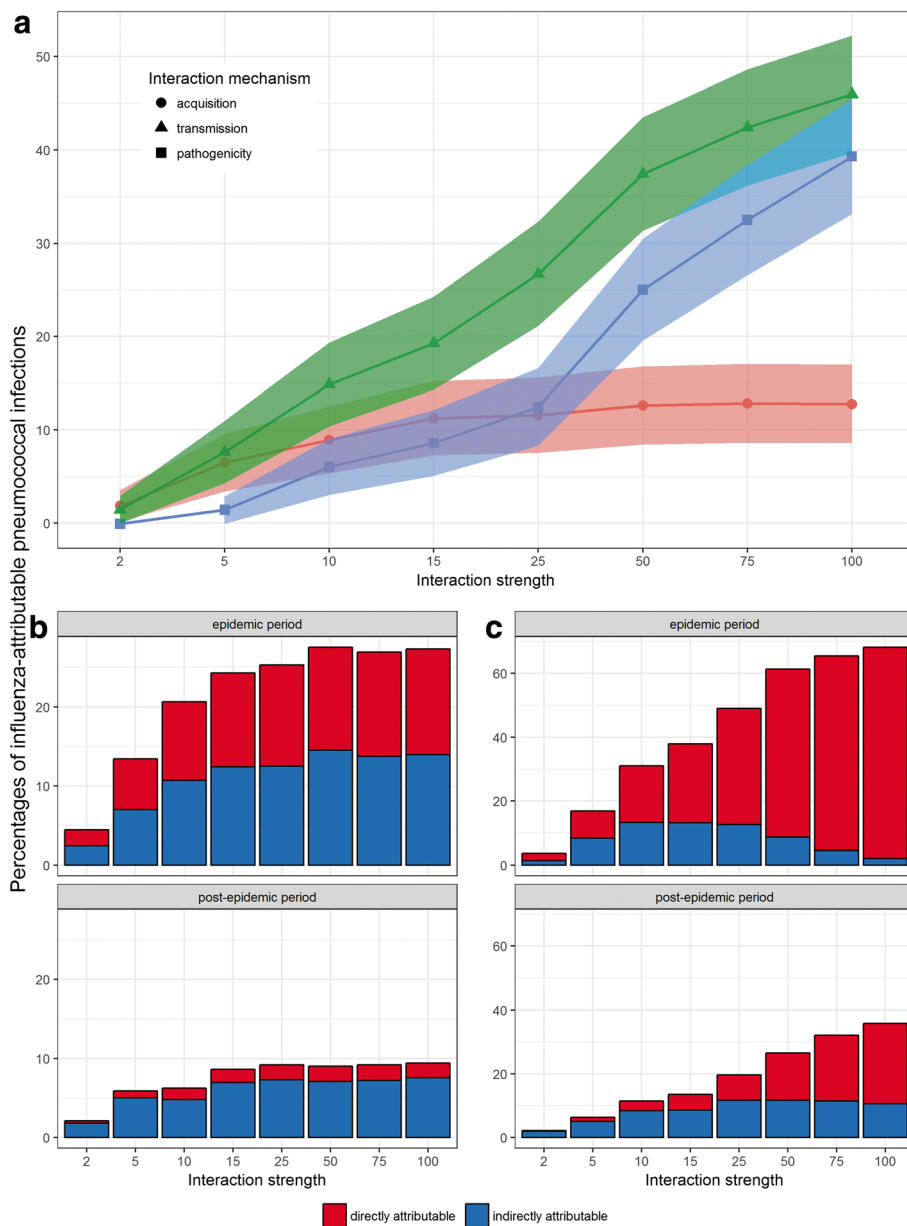


Fig. 4 Computed influenza-induced PI burden. Average percentages and 95% confidence intervals of influenza-attributable PIs over the 1000 iterations of the model (y-axis), according to the acquisition-, transmission- or pathogenicity-interaction mechanism, and for the range of interaction-strength values tested (x-axis). Global burden of PIs over the entire simulated year (a), direct and indirect number of PIs for the (b) acquisition-interaction mechanism or (c) transmission-interaction mechanism

interaction strength increased (threshold reached for interaction strengths >10). The transmission- and pathogenicity-interaction mechanisms behaved differently. The PI burden increased with the transmission-interaction-parameter value for the three considered periods (entire year, influenza season, and post-influenza season), with respective values in the ranges 1–52%, 3–72%, and 2–46% of total PIs. Same was observed for the pathogenicity mechanism, with respective average PI burdens in the ranges of 1–56%, 1–79%, and 0–24%.

Herein, we tested a wide range of strengths for the influenza-virus–pneumococcus interaction (applied to pneumococcal pneumonia) with interaction-parameter values ranging from 2 to 100, in accordance with the estimations of previous modeling studies for different types of pneumococcal infections [28, 45]. Based on French pneumococcal meningitis cases over 2001–2004, Opatowski et al. [28] found transmissibility increased by a factor of 8.7 for co-infected individuals and pathogenicity by 92. Based on two distinct US pneumonia

datasets, Shrestha et al. [45] found that influenza infection increased susceptibility to pneumococcal pneumonia by factors 85 and 115. We note that, due to differences in model structures, the susceptibility-interaction parameter mentioned in their study corresponds to a combination of the acquisition- and pathogenicity-interaction parameters from our model. The values used for our simulations were intentionally chosen to include the values estimated in those earlier studies. It is important to note that some parameter values, particularly the high acquisition- and transmission-interaction values (Fig. 3e), resulted in strong seasonality of pneumococcal carriage. That phenomenon is not reported in literature, which suggests that these scenarios might not be realistic.

An advantage of the SimFI framework is the possibility to exactly count the number of infections with each pathogen, as well as the exact number of cases attributable to the between-pathogen interaction. The authors of several studies attempted to estimate the PI burden. Classically, burden estimations have been based on regression models, including influenza as a covariate, and comparison to a baseline deduced by removing influenza. For example, Walter et al. [46] estimated the influenza-induced burden of invasive pneumococcal pneumonia in the United States, and found that 11%–14% of those pneumonia cases could be attributed to influenza during the influenza season, and 5%–6% over the year. Those estimations are in accordance with some of the parameter values used in our model: an over-acquisition strength around 5, an over-transmission strength between 2 and 5, or an increased pathogenicity strength between 5 and 10 are all compatible with Walter's results. In the study by Nicoli et al. [47] on United Kingdom surveillance data, 7.5% of invasive pneumococcal diseases were estimated to be attributable to influenza over the year, consistent with several of our scenarios: acquisition increased by 5–10, transmission increased by 5, or pathogenicity increased by 10–15. However, the estimation from real incidence data of the number of excess infection cases caused by between-pathogens interactions is difficult, because there is no direct information on infection history of co-circulating pathogens. Furthermore, no consensus has yet been reached on the method to use to estimate the associated burden, complicating the comparison between the different studies' results on this topic.

Herein, we aimed to formalize the simplest model incorporating the main features of influenza interactions with another pathogen. Our model is therefore a simplification of reality. A sensitivity analysis was carried out on several key parameters: pneumococcus carriage rate, mixing patterns in the simulated world, and size of the influenza epidemic. The movement patterns of the

individuals did not affect the influenza-induced PI burden, however both the carriage rate of pneumococcus in the population and the size of the influenza epidemic had an impact on the PI burden (results available in Additional file 6). More complex features could be included, for example by incorporating an age structure that would allow modeling of acquired immunity for one or both pathogens. That inclusion would be particularly relevant for the influenza–pneumococcus interaction model, given that pneumococcal carriage varies markedly with respect to the age of individuals [17], and that influenza disease and PI severity have also been suggested to be age-related [16, 48]. Furthermore, the simulator could be extended to test other interaction hypotheses in addition to the ones we implemented: for example, if we were to allow individuals to die from illness, we could integrate an interaction for disease severity. The SimFI model parameters would also be easy to adapt to test interactions for an agent other than influenza, and then implement completely different interaction mechanisms.

The model we propose could also be used and extended to simulate and predict the effects of public health measures targeting one or two pathogens. That extension would allow the assessment of such measures by taking a broader view, including co-circulating pathogens. The impact of vaccinating against influenza on PIs could for example be assessed, or the effect of more complex scenarios when two or more control measures are implemented simultaneously (e.g. simultaneous vaccinations against influenza and pneumococcus).

Conclusions

In conclusion, a novel individual-based simulator of influenza in interaction with another pathogen, including several ready-to-use interaction mechanisms, was described. As an application, we used this SimFI framework to assess what the influenza-associated PI burden could be for different hypothetical interactions. This open-access model will provide new opportunities to test hypotheses concerning pathogen (especially influenza) interactions, generate *in silico* data for different scenarios, and assess the statistical methods generally used to study interactions.

Additional files

Additional file 1: Natural histories of influenza and pneumococcus. Clinical status (upper rectangles) and infectious status (green for non-contagious, red for contagious) are shown for influenza (top timeline) and pneumococcus (bottom timeline). (JPEG 72 kb)

Additional file 2: Calculation of pneumococcus' acquisition probability depending on the two in-contact individuals' infectious statuses. The transmission probability β_{sp} of pneumococcus (*Streptococcus pneumoniae*) can be modulated by the different interaction mechanisms, depending on

the infectious status of the two individuals in contact. a_{12} is the parameter for the acquisition-interaction directed from influenza on pneumococcus, and θ_{12} is the transmission-interaction parameter. (PNG 67 kb)

Additional file 3: Weekly incidence of simulated cases per 100,000 for the three possible pathogens. (A–D) For influenza (red), the following parameter values were used for the simulations: transmission probability 3.3% per contact-day; 23% of the population initially immunized; 20% case-reporting probability; no interaction mechanism activated between influenza and the second pathogen. For PI cases (black), the following parameter values were used: carriage rate 22% per contact-day; pathogenicity probability 0.0042% per day; no immunity; 100% case-reporting probability; no interaction mechanism activated (A), acquisition-interaction strength 50 (B), transmission-interaction strength 50 (C), and pathogenicity-interaction strength 50 (D). (E) Pneumococcal carriage prevalence for the baseline scenario (orange), the acquisition-interaction strength 50 (green), the transmission-interaction strength 50 (blue), and the pathogenicity-interaction strength 50 (purple); (F–H) For influenza (red) and a second epidemic pathogen (black) cases, the following parameter values were used for the latter: transmission probability 2.8% per contact-day; 25% of the population initially immunized; 20% case-reporting probability; no interaction mechanism activated (F), acquisition-interaction strength 25 (G), and cross-immunity–interaction strength 0.8 (H). The represented data were chosen for five among the 1000 simulated years for each scenario for their explicit representation of each interaction-mechanism effect on infection dynamics. (PNG 424 kb)

Additional file 4: Burden of influenza-related pneumococcal infections for all simulated scenarios. Eight different values of interaction parameters were tested for each interaction mechanism (acquisition, transmission, and pathogenicity). Values in the table represent the influenza-induced excess numbers of pneumococcal infections and the associated percentages, presented with their 95% confidence intervals, per 100,000. Values are aggregated over the three different periods considered: whole epidemiological year, influenza season, and post-influenza season. (XLSX 16 kb)

Additional file 5: Weekly influenza-induced PI burden after the introduction of influenza in the population. The average weekly burdens for different scenarios are represented if they are statistically significant (non-0 values). The x-axis represents the number of weeks after the introduction of influenza in the population. (PNG 213 kb)

Additional file 6: Sensitivity analysis of pneumococcus carriage rate, movement patterns in the population, and influenza size. (PDF 181 kb)

Abbreviations

ABM: Stands for agent-based model; PI: Stands for pneumococcal infections; SimFI: Stands for simulator of influenza in interaction

Acknowledgements

The authors would like to thank Félix Cheysson for helpful discussions, Jean Bouvattier for technical help, and Maya Nadimpalli and Janet Jacobson for editorial and language assistance.

Funding

HA received a PhD grant from University of Versailles–Saint-Quentin-en-Yvelines.

This work was supported directly by internal resources of the French National Institute for Health and Medical Research, the Institut Pasteur, the University of Versailles–Saint-Quentin-en-Yvelines, and the Assistance Publique–Hôpitaux de Paris.

This study has received funding from the French Government's "Investissement d'Avenir" program, Laboratoire d'Excellence "Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases" (grant n°ANR-10-LABX-62-IBEID). This work was supported by a grant from Région Ile-de-France (Domaine d'Intérêt Majeur Maladies Infectieuses) attributed to LO.

Availability of data and materials

The code for the simulator and the datasets generated and analyzed during the current study are available at <http://b2phi.inserm.fr/#/resources/71/NetLogo-SimFI-model>.

Authors' contributions

The original idea for this work came from LO, DG and HA. HA developed the model and drafted the manuscript. HA and LO conducted the analyses. LO, LW and MDdC validated the analyses. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 2 December 2016 Accepted: 15 May 2017

Published online: 02 June 2017

References

- World Health Organization: Influenza (Seasonal). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en> (2016). Accessed 11 May 2017.
- Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog.* 2013; doi:10.1371/journal.ppat.1003057.
- Rohani P, Green CJ, Mantilla-Beniers NB, Grenfell BT. Ecological interference between fatal diseases. *Nature.* 2003; doi:10.1038/nature01542.
- Griffiths EC, Pedersen AB, Fenton A, Petchey OL. The nature and consequences of coinfection in humans. *J Inf Secur.* 2011; doi:10.1016/j.jinf.2011.06.005.
- Tanner H, Boxall E, Osman H. Respiratory viral infections during the 2009–2010 winter season in Central England, UK: incidence and patterns of multiple virus co-infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; doi:10.1007/s10096-012-1653-3.
- Mackay IM, Lambert SB, Faux CE, Arden KE, Nissen MD, Sloots TP, et al. Community-wide, contemporaneous circulation of a broad spectrum of human rhinoviruses in healthy Australian preschool-aged children during a 12-month period. *J Infect Dis.* 2013; doi:10.1093/infdis/jis476.
- Short K, Habet M. Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus: a mutually beneficial relationship? *Future Microbiol.* 2012; doi:10.2217/FMB.12.29.
- McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev.* 2006; doi:10.1128/CMR.00058-05.
- Lee LN, Dias P, Han D, Yoon S, Shea A, Zakharov V, et al. A mouse model of lethal synergism between influenza virus and *Haemophilus influenzae*. *Am J Pathol.* 2010; doi:10.2353/ajpath.2010.090596.
- Sun K, Metzger DW. Influenza infection suppresses NADPH oxidase-dependent phagocytic bacterial clearance and enhances susceptibility to secondary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Immunol.* 2014; doi:10.4049/jimmunol.1303049.
- Jacoby P, Watson K, Bowman J, Taylor A, Riley TV, Smith DW, et al. Modelling the co-occurrence of *Streptococcus pneumoniae* with other bacterial and viral pathogens in the upper respiratory tract. *Vaccine.* 2007; doi:10.1016/j.vaccine.2006.09.020.
- Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013; doi:10.1111/irv.12089.
- Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease: a concise review. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;26:189–95.
- Kuszewski K, Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomed Pharmacother.* 2000; doi:10.1016/S0753-3322(00)89025-3.
- Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44:3–9.
- Center for Disease Control and Prevention: Pneumococcal Disease. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html> (2015). Accessed 11 May 2017.
- Adegbola RA, DeAntonio R, Hill PC, Roca A, Usuf E, Hoet B, et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other respiratory bacterial pathogens in low

- and lower-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; doi:10.1371/journal.pone.0103293.
18. Abdullahi O, Karani A, Tigoi CC, Mugo D, Kungu S, Wanjiru E, et al. Rates of acquisition and clearance of pneumococcal serotypes in the nasopharynxes of children in Kilifi District. *Kenya J Infect Dis*. 2012; doi:10.1093/infdis/jis447.
 19. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012; doi:10.1586/erv.12.53.
 20. Diavatopoulos DA, Short KR, Price JT, Wilksch JJ, Brown LE, Briles DE, et al. Influenza a virus facilitates *Streptococcus pneumoniae* transmission and disease. *FASEB J*. 2010; doi:10.1096/fj.09-146779.
 21. Coen PG. How mathematical models have helped to improve understanding the epidemiology of infection. *Early Hum Dev*. 2007; doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.01.005.
 22. Boianelli A, Nguyen VK, Ebsensen T, Schulze K, Wilk E, Sharma N, et al. Modeling influenza virus infection: a roadmap for influenza research. *Viruses*. 2015; doi:10.3390/v7102875.
 23. Grassly NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. *Nat Rev Microbiol*. 2008; doi:10.1038/nrmicro1845.
 24. Colijn C, Cohen T, Fraser C, Hanage W, Goldstein E, Givon-Lavi N, et al. What is the mechanism for persistent coexistence of drug-susceptible and drug-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*? *J R Soc Interface*. 2010; doi:10.1098/rsif.2009.0400.
 25. Greenhalgh D, Lamb KE, Robertson C. A mathematical model for the spread of *Streptococcus pneumoniae* with transmission due to sequence type. *Discrete Contin Dyn Syst Ser A*. 2011; doi:10.1080/17513758.2011.592548.
 26. Qiu Z, Feng Z. Transmission dynamics of an influenza model with vaccination and antiviral treatment. *Bull Math Biol*. 2010; doi:10.1007/s11538-009-9435-5.
 27. Handel A, Longini IM, Antia R. Intervention strategies for an influenza pandemic taking into account secondary bacterial infections. *Epidemics*. 2009; doi:10.1016/j.epidem.2009.09.001.
 28. Opatowski L, Varon E, Dupont C, Temime L, van der Werf S, Gutmann L, et al. Assessing pneumococcal meningitis association with viral respiratory infections and antibiotics: insights from statistical and mathematical models. *Proc R Soc B*. 2013; doi:10.1098/rspb.2013.0519.
 29. Shrestha S, Foxman B, Dawid S, Aiello AE, Davis BM, Berus J, et al. Time and dose-dependent risk of pneumococcal pneumonia following influenza: a model for within-host interaction between influenza and *Streptococcus pneumoniae*. *J R Soc Interface*. 2013; doi:10.1098/rsif.2013.0233.
 30. Wilensky U: NetLogo, Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Evanston, IL. <https://ccl.northwestern.edu/netlogo> (1999). Accessed 11 May 2017.
 31. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008; doi:10.1371/journal.pmed.0050074.
 32. Béraud G, Kazmierczak S, Beutels P, Levy-Bruhl D, Lenne X, Mielcarek N, et al. The French connection: the first large population-based contact survey in France relevant for the spread of infectious diseases. *PLoS One*. 2015; doi:10.1371/journal.pone.0133203.
 33. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol*. 2008; doi:10.1093/aje/kwm375.
 34. Punpanich W, Chotpitayasunondh T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *Int J Infect Dis*. 2012; doi:10.1016/j.ijid.2012.05.1025.
 35. French GPs' Sentinelle network: Presentation. <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=presentation> (2016). Accessed 11 May 2017.
 36. Whitty CJM, Smagorinsky P, Team WER, Lubell Y, Staedke S, Greenwood B, et al. What makes an academic paper useful for health policy? *BMC Med*. 2015; doi:10.1186/s12916-015-0544-8.
 37. Hill PC, Townend J, Antonio M, Akisanya B, Ebruke C, Lahai G, et al. Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in rural Gambian villages: a longitudinal study. *Clin Infect Dis*. 2010; doi:10.1086/652443.
 38. Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. *Pneumonie aiguë communautaire Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive Médecine Mal Infect*. 2011; doi:10.1016/j.medmal.2010.10.001.
 39. Granat SM, Mia Z, Ollgren J, Herva E, Das M, Piirainen L, et al. Longitudinal study on pneumococcal carriage during the first year of life in Bangladesh. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; doi:10.1097/01.inf.0000257425.24492.11.
 40. Abdullahi O, Nyiro J, Lewa P, Slack M, Scott JAG. The descriptive epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* nasopharyngeal carriage in children and adults in Kilifi district, Kenya. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; doi:10.1097/INF.0b013e31814da70c.
 41. Gaillat J. Epidemiology of systemic *Streptococcus pneumoniae* infections. *Presse Méd*. 1998;27(Suppl 1):9–16.
 42. Weinberger DM, Harboe ZB, Viboud C, Krause TG, Miller M, Mølbak K, et al. Pneumococcal disease seasonality: incidence, severity, and the role of influenza activity. *Eur Respir J*. 2014; doi:10.1183/09031936.00056813.
 43. Dowell SF, Whitney CG, Wright C, Rose CE, Schuchat A. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(5):573–9.
 44. Haut Conseil de la Santé Publique: Infections invasives à pneumocoque : recommandations vaccinales pour les personnes à risque. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355> (2013). Accessed 11 May 2017.
 45. Shrestha S, Foxman B, Weinberger DM, Steiner C, Viboud C, Rohani P. Identifying the interaction between influenza and pneumococcal pneumonia using incidence data. *Sci Transl Med*. 2013; doi:10.1126/scitranslmed.3005982.
 46. Walter ND, Taylor TH, Shay DK, Thompson WW, Brammer L, Dowell SF, et al. Influenza circulation and the burden of invasive pneumococcal pneumonia during a non-pandemic period in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010; doi:10.1086/649208.
 47. Nicoli EJ, Trotter CL, Turner KME, Colijn C, Waight P, Miller E. Influenza and RSV make a modest contribution to invasive pneumococcal disease incidence in the UK. *J Inf Secur*. 2013; doi:10.1016/j.jinf.2013.02.007.
 48. World Health Organization: Influenza virus infections in humans. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf (2014). Accessed 11 May 2017.
 49. Tracht SM, Del Valle SY, Hyman JM. Mathematical modeling of the effectiveness of facemasks in reducing the spread of novel influenza a (H1N1). *PLoS One*. 2010; doi:10.1371/journal.pone.0009018.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



A.2 Interface graphique du logiciel NetLogo

The main screenshot shows the NetLogo interface with the following components:

- Interface:** File, Edit, Tools, Zoom, Tabs, Help menus. Buttons for 'setup', 'go', and 'faster' are visible.
- Monitors:** A small window showing 'real-flu-infectiousness' (3.3), 'path-transmission-rate' (0.45), and 'ticks: 331'.
- Graphs:**
 - 'prevalence of path asymptomatic state': A line graph showing a peak around 22000.
 - 'incidence of flu + prevalence of path infected state': A line graph showing a sharp peak around 107.
- Parameter Panels:**
 - Influenza parameters:** flu-state-immune (23), flu-transmission-rate (3.3), flu-reporting-rate (20), flu-incubation-durat. (2), flu-start-shedding (1), flu-stop-shedding (2), flu-symp-duration (4).
 - Endemic pathogen parameters:** path-start-shedding (0), path-asyp-duration (21), path-pathogenicity-rate (0.0044), path-reporting-rate (100), path-symp-duration (0), path-immunity-duration (12).
 - Parameters recap for current run:** A scrollable list of current parameter values.
 - Interaction parameters:** acq-12 (1), trans- (1), inf-12 (1).
- Command Center:** A text input field at the bottom with 'observer>' and a 'Clear' button.

The bottom-left screenshot shows the 'PURPOSE' section of the documentation:

PURPOSE

We aim to simulate the co-circulation of influenza and another pathogen, interacting with each other at the host level in a virtual human population. Interactions with influenza and their consequences can vary according to several characteristics of the other pathogen at stake. Here we identified two groups of pathogens: some causing annual regular outbreaks but absent most of the year, and some that are endemically present in the population throughout the year. We implemented a simulator with two models based on the same core structure: one to represent the co-circulation of an influenza virus and an endemic pathogen, the other representing the co-circulation of an influenza virus and an epidemic pathogen.

This model is the one with the endemic pathogen.

STATE VARIABLES AND SCALES

INDIVIDUALS

Each individual is characterized by several state variables: age, a series of variables regarding their infectious status for influenza, and a series of variables regarding their infectious status for the second pathogen.

TIME SCALE

The simulator time step unit is a day. The mean duration of all the possible states regarding the two pathogens have to be set by the user through several buttons. During the simulation, the true duration of a state for each individual getting infected is drawn from a gamma distribution of mean the value set by the user.

For the first pathogen we provide parameters' values corresponding to influenza natural history: the incubation period has a mean duration of two days and is followed by a symptomatic phase with a mean duration of four days. During these two states, an individual is contagious starting the second day of influenza presence and ending two days after the beginning of symptoms. After the symptomatic period, we chose in our simulator to immunize the individual to this year's influenza virus.

The same scheme applies to the second pathogen. The user has to define the mean durations of the asymptomatic and symptomatic phases, the duration of the contagious period, and the possible immunity after infection.

SPACE

The model is spatially explicit. The individuals can move in what is referred to as a 'world' in the NetLogo software. Here it is a torus, which is divided in patches. Two persons are considered in contact if they coincide on the same patch during a given time step. The dimension of the patches - and thus of the world - is set in order to have, on average, 13 contacts per person and per day.

PROCESS OVERVIEW AND SCHEDULING

During each time step, six procedures are executed in a given order:

1. reset of the daily new cases counters for each pathogen
2. set of the characteristics (on the first day of the year) and launch of the current

The bottom-right screenshot shows the code editor with the following code:

```

interface
info
code

globals
[
  lifespan           ;; lifespan of a turtle
  movement          ;; max possible distance for moving each day
  nb-contact        ;; mean number of contacts a turtle has each day
]

;==== FLU =====
date-first-infection-flu  ;; date of flu importation each year
real-flu-infectiousness  ;; flu infectiousness drawn from normal law each year
flu-total-duration       ;; total duration of the flu illness, drawn from a gamma law
flu-new                  ;; flu incidence : number of turtles infected by the flu each day
flu-total                ;; cumulated flu incidence

;==== OTHER PATHOGEN =====
path-transmission-rate  ;; transmission rate for the second pathogen
path-true-pathogenicity-rate  ;; pathogenicity rate for the second pathogen
path-asyp-new           ;; second pathogen incidence for the asymptomatic state
path-asyp-total        ;; cumulated asymptomatic incidence
path-symp-new           ;; second pathogen incidence for the symptomatic state
path-symp-total        ;; cumulated symptomatic incidence

;==== TURTLES PARAMETERS =====

turtles-own
[
  age                ;; age of the turtle in days

  ;==== FLU =====
  flu-susceptible?  ;; if true, the turtle is susceptible to the flu
  flu-contagious?  ;; if true, the turtle is contagious for the flu
  flu-immune?      ;; if true, the turtle is immune to the flu for the current year

  flu-susceptible-previous?  ;; susceptible status for the previous time step
  flu-contagious-previous?  ;; contagious status for the previous time step
  flu-immune-previous?      ;; immune status for the previous time step

  flu-incub-count          ;; how long the turtle has been incubating the flu
  flu-true-incubation-duration  ;; how long the turtle will stay in the incubation phase, drawn from a gamma law
  flu-inf-count            ;; how long the turtle has been in the symptomatic phase
  flu-true-infection-duration  ;; how long the turtle will stay in the symptomatic phase, drawn from a gamma law

  ;==== OTHER PATHOGEN =====
  path-susceptible?  ;; if true, the turtle is susceptible to the other pathogen
  path-ill?          ;; if true, the turtle has developed an infection with the other pathogen
  path-contagious?  ;; if true, the turtle is contagious with the other pathogen
  path-immune?      ;; if true, the turtle is immune to the other pathogen

  path-susceptible-previous?  ;; susceptible status for the previous time step
  path-ill-previous?          ;; ill status for the previous time step
  path-contagious-previous?  ;; contagious status for the previous time step
  path-immune-previous?      ;; immune status for the previous time step

  path-asyp-count          ;; how long the turtle has been in the asymptomatic phase
  path-true-asyp-duration  ;; how long the turtle will stay in the asymptomatic phase, drawn from a gamma law
  path-symp-count          ;; how long the turtle has been in the symptomatic phase
  path-true-symp-duration  ;; how long the turtle will stay in the symptomatic phase, drawn from a gamma law
  path-immune-count       ;; how long the turtle has been immunized against the other pathogen

  ;==== SETUP =====
]

```

FIGURE A.1 – Onglets interface (en haut), information (en bas à gauche) et code (en bas à droite) du logiciel NetLogo

A.3 Excès de cas d'infection à pneumocoque pour l'ensemble des scénarios simulés

Les tableaux suivants regroupent l'ensemble des valeurs des nombres (figure A.2 page 148) et proportions (figure A.3 page 149) de cas d'infection à pneumocoque dus à l'interaction avec la grippe pour l'ensemble des scénarios simulés.

scenario	value	Whole year			Epidemic period			Post-epidemic period		
		total	direct	indirect	total	direct	indirect	total	direct	indirect
acquisition	2	4.56 (3.09;6.02)	1.77 (1.61;1.93)	2.78 (1.33;4.24)	3.34 (1.87;4.81)	1.52 (1.37;1.68)	1.82 (0.39;3.24)	1.64 (0.42;3.69)	0.23 (0.18;0.28)	1.41 (-0.64;3.46)
acquisition	5	16.74 (15.2;18.28)	6.2 (5.96;6.44)	10.54 (9.04;12.04)	11.18 (9.65;12.7)	5.36 (5.14;5.58)	5.82 (4.38;7.26)	4.74 (2.69;6.79)	0.71 (0.64;0.78)	4.03 (1.99;6.07)
acquisition	10	23.6 (22.05;25.15)	10.46 (10.14;10.78)	13.14 (11.66;14.62)	18.75 (17.17;20.34)	9.05 (8.75;9.34)	9.71 (8.25;11.16)	5.04 (2.99;7.09)	1.16 (1.07;1.25)	3.88 (1.84;5.91)
acquisition	15	30.59 (28.97;32.21)	12.94 (12.58;13.3)	17.65 (16.12;19.18)	23.12 (21.49;24.75)	11.32 (10.98;11.66)	11.8 (10.32;13.28)	7.16 (5.08;9.23)	1.38 (1.29;1.47)	5.77 (3.71;7.84)
acquisition	25	31.62 (30.03;33.2)	14.26 (13.87;14.64)	17.36 (15.88;18.83)	24.4 (22.7;26.11)	12.34 (11.98;12.7)	12.06 (10.54;13.58)	7.68 (5.61;9.74)	1.58 (1.48;1.68)	6.1 (4.05;8.15)
acquisition	50	34.87 (33.27;36.48)	14.91 (14.54;15.28)	19.96 (18.46;21.47)	27.38 (25.71;29.05)	12.92 (12.57;13.27)	14.46 (12.96;15.96)	7.5 (5.41;9.59)	1.61 (1.52;1.71)	5.88 (3.81;7.96)
acquisition	75	35.6 (33.98;37.22)	14.97 (14.58;15.35)	20.63 (19.12;22.15)	26.53 (24.87;28.19)	12.98 (12.62;13.34)	13.55 (12.06;15.04)	7.66 (5.56;9.77)	1.65 (1.55;1.75)	6.02 (3.93;8.1)
acquisition	100	35.36 (33.73;37)	15.22 (14.83;15.61)	20.14 (18.62;21.66)	27.05 (25.33;28.77)	13.22 (12.85;13.59)	13.83 (12.29;15.36)	7.86 (5.74;9.98)	1.54 (1.44;1.63)	6.32 (4.22;8.42)
transmission	2	3.49 (1.99;4.99)	1.88 (1.72;2.05)	1.61 (0.12;3.09)	2.71 (1.25;4.16)	1.65 (1.5;1.81)	1.05 (-0.35;2.46)	1.7 (-0.37;3.77)	0.22 (0.16;0.27)	1.48 (-0.58;3.55)
transmission	5	19.9 (18.35;21.45)	8.58 (8.29;8.88)	11.31 (9.82;12.81)	14.59 (13.05;16.13)	7.37 (7.17;7.64)	7.22 (5.79;8.65)	5.13 (3.08;7.18)	1.04 (0.96;1.12)	4.09 (2.05;6.13)
transmission	10	42.18 (40.53;43.83)	21.45 (20.92;21.99)	20.73 (19.26;22.2)	32.38 (30.6;34.16)	18.56 (18.07;19.05)	13.82 (12.3;15.34)	9.74 (7.61;11.88)	2.57 (2.44;2.7)	7.18 (5.07;9.28)
transmission	15	57.69 (55.88;59.51)	33.7 (32.95;34.46)	23.99 (22.47;25.51)	44.09 (42.14;46.04)	28.83 (28.13;29.53)	15.26 (13.72;16.8)	11.8 (9.69;13.91)	4.24 (4.07;4.41)	7.56 (5.49;9.63)
transmission	25	88.02 (85.88;90.17)	59.85 (58.68;61.02)	28.17 (26.6;29.74)	69.26 (66.96;71.57)	51.5 (50.41;52.59)	17.76 (16.16;19.37)	18.41 (16.2;20.62)	7.43 (7.18;7.69)	10.98 (8.86;13.1)
transmission	50	144.47 (141.99;146.96)	115.9 (114.05;117.74)	28.57 (27.03;30.12)	114 (111.36;116.65)	97.91 (96.27;99.55)	16.09 (14.56;17.63)	27.25 (24.96;29.54)	15.29 (14.85;15.73)	11.96 (9.85;14.07)
transmission	75	177.9 (175.09;180.71)	153.96 (151.71;156.62)	23.94 (22.35;25.53)	136.24 (133.24;139.23)	126.87 (124.83;128.91)	9.37 (7.87;10.86)	35.66 (33.25;38.08)	22.89 (22.28;23.51)	12.77 (10.64;14.91)
transmission	100	205.45 (202.62;208.28)	186.31 (183.91;188.72)	19.14 (17.59;20.69)	154.29 (151.36;157.21)	149.81 (147.68;151.94)	4.48 (3.08;5.87)	42.12 (39.64;44.6)	29.68 (28.97;30.39)	12.44 (10.29;14.58)
pathogenicity	2	-0.23 (-1.73;1.26)			0.91 (-0.52;2.33)			-0.69 (-2.73;1.35)		
pathogenicity	5	3.41 (1.9;4.92)			4.78 (3.33;6.22)			-0.49 (-2.54;1.56)		
pathogenicity	10	15.49 (13.99;17)			13.99 (12.49;15.5)			-0.08 (-2.11;93)		
pathogenicity	15	22.7 (21.13;24.28)			20.21 (18.64;21.78)			1.35 (-0.69;3.4)		
pathogenicity	25	34.3 (32.65;35.96)			31.49 (29.67;33.31)			2.85 (0.79;4.92)		
pathogenicity	50	80.63 (78.66;82.6)			71.16 (68.91;73.4)			6.3 (4.22;8.37)		
pathogenicity	75	116.27 (113.69;118.85)			102.63 (99.74;105.52)			9.85 (7.7;11.99)		
pathogenicity	100	156.4 (153.31;159.5)			137.98 (134.51;141.46)			13.36 (11.14;15.57)		

FIGURE A.2 – Nombre de cas d'infection à pneumocoque dus à l'interaction avec la grippe pour l'ensemble des scénarios simulés et leurs intervalles de confiance à 95%.

scenario	value	Whole year			Epidemic period			Post-epidemic period		
		total	direct	indirect	total	direct	indirect	total	direct	indirect
acquisition	2	1.85 (0.15;3.55)	0.72 (-0.34;1.78)	1.13 (-0.2;2.46)	4.43 (-0.32;9.18)	2.02 (-1.19;5.23)	2.41 (-1.09;5.91)	2.12 (-1.13;5.38)	0.29 (-0.92;1.51)	1.83 (-1.19;4.85)
acquisition	5	6.48 (3.38;9.58)	2.4 (0.51;4.29)	4.08 (1.62;6.54)	13.43 (5.56;21.3)	6.44 (0.99;11.89)	6.99 (1.31;12.67)	5.91 (0.59;11.22)	0.88 (-1.17;2.94)	5.02 (0.12;9.93)
acquisition	10	8.9 (5.31;12.49)	3.94 (1.55;6.33)	4.96 (2.28;7.63)	20.65 (11.3;30)	9.96 (3.47;16.45)	10.69 (3.96;17.41)	6.26 (0.79;11.72)	1.44 (-1.18;4.07)	4.82 (0.02;9.61)
acquisition	15	11.24 (7.25;15.22)	4.75 (2.16;7.34)	6.48 (3.46;9.51)	24.29 (14.39;34.19)	11.89 (4.96;18.82)	12.4 (5.32;19.47)	8.66 (2.31;15)	1.67 (-1.12;4.46)	6.99 (1.29;12.68)
acquisition	25	11.57 (7.54;15.61)	5.22 (2.51;7.93)	6.35 (3.36;9.34)	25.3 (15.26;35.34)	12.79 (5.65;19.93)	12.51 (5.45;19.56)	9.23 (2.7;15.76)	1.9 (-1.06;4.86)	7.34 (1.51;13.16)
acquisition	50	12.61 (8.43;16.8)	5.39 (2.66;8.13)	7.22 (4.05;10.39)	27.53 (17.22;37.85)	12.99 (5.91;20.08)	14.54 (7.05;22.04)	9.03 (2.57;15.5)	1.94 (-1.06;4.94)	7.09 (1.36;12.82)
acquisition	75	12.84 (8.62;17.06)	5.4 (2.66;8.13)	7.44 (4.23;10.66)	26.91 (16.67;37.15)	13.17 (6.20;33)	13.74 (6.43;21.06)	9.22 (2.69;15.74)	1.98 (-1.04;5.01)	7.24 (1.45;13.02)
acquisition	100	12.77 (8.56;16.98)	5.5 (2.74;8.26)	7.27 (4.1;10.45)	27.29 (17.01;37.58)	13.34 (6.15;20.53)	13.95 (6.6;21.31)	9.43 (2.84;16.02)	1.84 (-1.07;4.76)	7.59 (1.67;13.5)
transmission	2	1.42 (-0.07;2.92)	0.77 (-0.33;1.87)	0.66 (-0.36;1.67)	3.62 (-0.69;7.93)	2.21 (-1.16;5.58)	1.41 (-1.28;4.1)	2.2 (-1.1;5.51)	0.28 (-0.9;1.46)	1.92 (-1.17;5.01)
transmission	5	7.61 (4.27;10.95)	3.28 (1.09;5.48)	4.33 (1.81;6.85)	16.84 (8.2;25.48)	8.5 (2.36;14.64)	8.33 (2.26;14.41)	6.36 (0.85;11.86)	1.29 (-1.19;3.77)	5.07 (0.16;9.99)
transmission	10	14.86 (10.38;19.35)	7.56 (4.36;10.76)	7.3 (4.16;10.45)	31 (20.32;41.68)	17.77 (9.69;25.86)	13.23 (6.25;20.21)	11.43 (4.25;18.61)	3.01 (-0.67;6.7)	8.42 (2.26;14.58)
transmission	15	19.28 (14.3;24.25)	11.26 (7.46;15.06)	8.02 (4.81;11.22)	37.96 (26.76;49.17)	24.82 (15.76;33.88)	13.14 (6.55;19.73)	13.52 (5.8;21.23)	4.86 (0.23;9.48)	8.66 (2.49;14.83)
transmission	25	26.7 (21.13;32.28)	18.16 (13.56;22.76)	8.55 (5.39;11.7)	49.01 (37.47;60.55)	36.44 (26.49;46.39)	12.57 (6.72;18.42)	19.6 (10.65;28.56)	7.91 (2.22;13.6)	11.69 (4.78;18.61)
transmission	50	37.42 (31.32;43.52)	30.02 (24.55;35.49)	7.4 (4.69;10.12)	61.27 (50.02;72.52)	52.62 (42.2;63.05)	8.65 (4.42;12.87)	26.52 (16.57;36.48)	14.88 (7.42;22.34)	11.64 (5.04;18.24)
transmission	75	42.41 (36.18;48.64)	36.7 (30.9;42.5)	5.71 (3.42;7.99)	65.41 (54.42;76.39)	60.91 (50.31;71.51)	4.5 (1.62;7.38)	32.09 (21.55;42.62)	20.59 (12.16;29.03)	11.49 (5.19;17.79)
transmission	100	45.96 (39.67;52.24)	41.68 (35.69;47.66)	4.28 (2.36;6.2)	68.16 (57.41;78.92)	66.19 (55.59;76.79)	1.98 (0.15;3.81)	35.81 (25.46;63)	25.24 (16.16;34.32)	10.57 (4.7;16.45)
pathogenicity	2	-0.1 (NaN;NaN)			1.24 (-1.32;3.8)			-0.92 (NaN;NaN)		
pathogenicity	5	1.39 (-0.08;2.87)			6.22 (0.64;11.79)			-0.65 (NaN;NaN)		
pathogenicity	10	6.03 (3.03;9.03)			16.26 (7.74;24.78)			-0.11 (NaN;NaN)		
pathogenicity	15	8.59 (5.06;12.12)			21.9 (12.35;31.45)			1.76 (-1.21;4.72)		
pathogenicity	25	12.43 (8.27;16.59)			30.41 (19.79;41.04)			3.64 (-0.58;7.87)		
pathogenicity	50	25.02 (19.56;30.48)			49.68 (38.14;61.23)			7.7 (1.68;13.71)		
pathogenicity	75	32.49 (26.58;38.4)			58.75 (47.38;70.12)			11.54 (4.33;18.75)		
pathogenicity	100	39.3 (33.14;45.46)			65.69 (54.73;76.65)			15.03 (6.97;23.1)		

FIGURE A.3 – Proportion de cas d'infection à pneumocoque dus à l'interaction avec la grippe pour l'ensemble des scénarios simulés et leurs intervalles de confiance à 95%.

Annexe

B

Ayant trait à la partie II

B.1 Résultats de la régression linéaire

Les résultats du test t de Student correspondant aux résultats des régressions sur les données simulées sans saison intrinsèque des infections à pneumocoque sont représentées sur la figure B.1 page 152, ceux correspondant aux résultats des régressions sur les données simulées avec saison intrinsèque des infections à pneumocoque sont représentées sur la figure B.2 page 153.

B.2 Résultats de la régression binomiale négative

Les résultats du test t de Student correspondant aux résultats des régressions sur les données simulées sans saison intrinsèque des infections à pneumocoque sont représentées sur la figure B.3 page 154, ceux correspondant aux résultats des régressions sur les données simulées avec saison intrinsèque des infections à pneumocoque sont représentées sur la figure B.4 page 155.

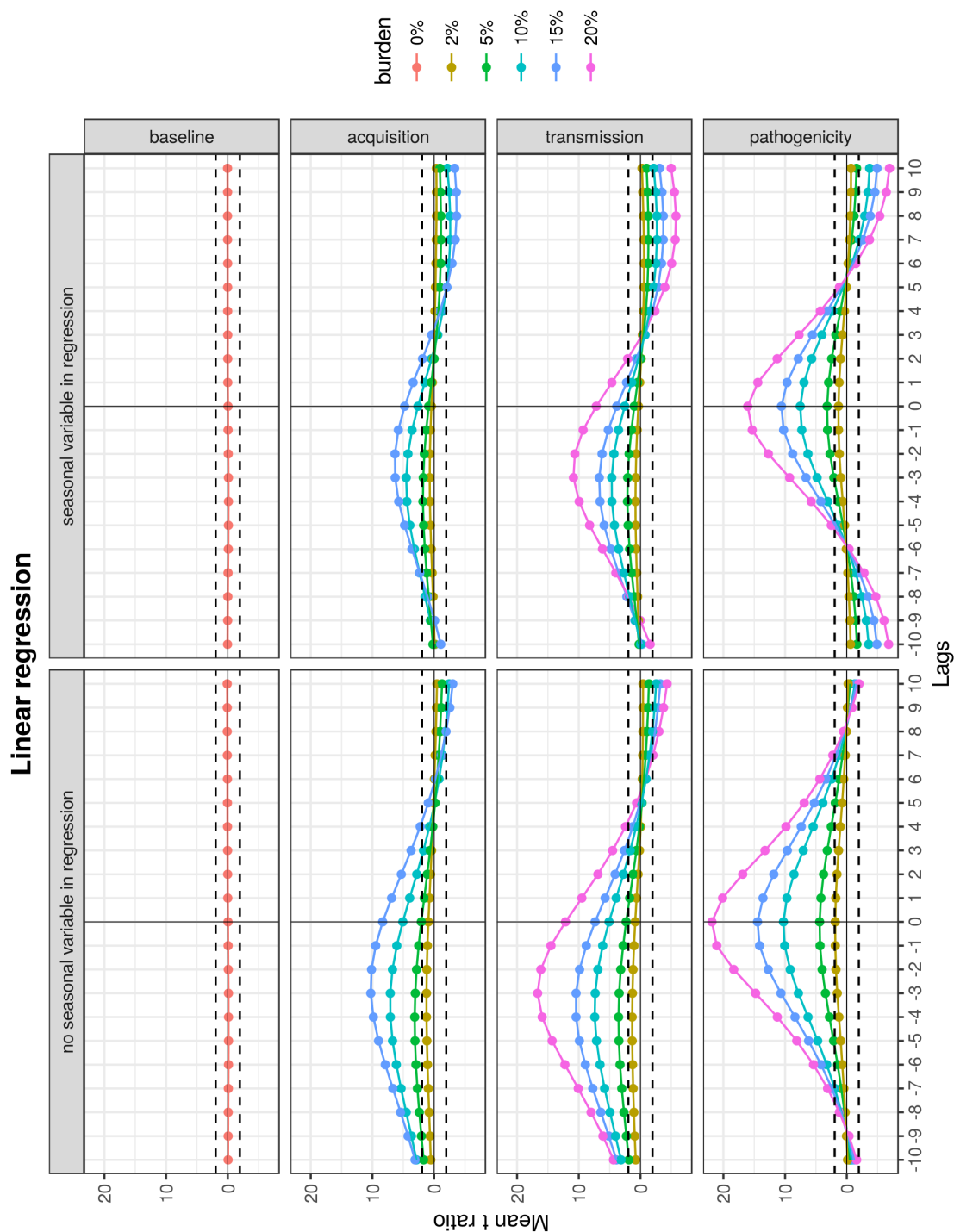


FIGURE B.1 – Moyenne des t ratio (résultat du test de Student) du paramètre de régression de la grippe sur les 300 régressions par scénario dans le cas où il n'y a pas de saison intrinsèque sur les infections à pneumocoque. Chaque point représente une régression, le décalage temporel entre la série d'incidence des infections à pneumocoque et celle de l'incidence de la grippe est représenté en abscisse. La partie gauche correspond aux modèles de régression sans variables saisonnières dans la régression tandis que dans la partie droite les modèles de régression comprenaient ces termes saisonniers. Les lignes pointillées représentent les limites de significativité du t ratio, calculées à partir du quantile à 95% de la loi de Student $[-1,96; 1,96]$, les points en-dehors de cet intervalle sont significativement différents de 0.

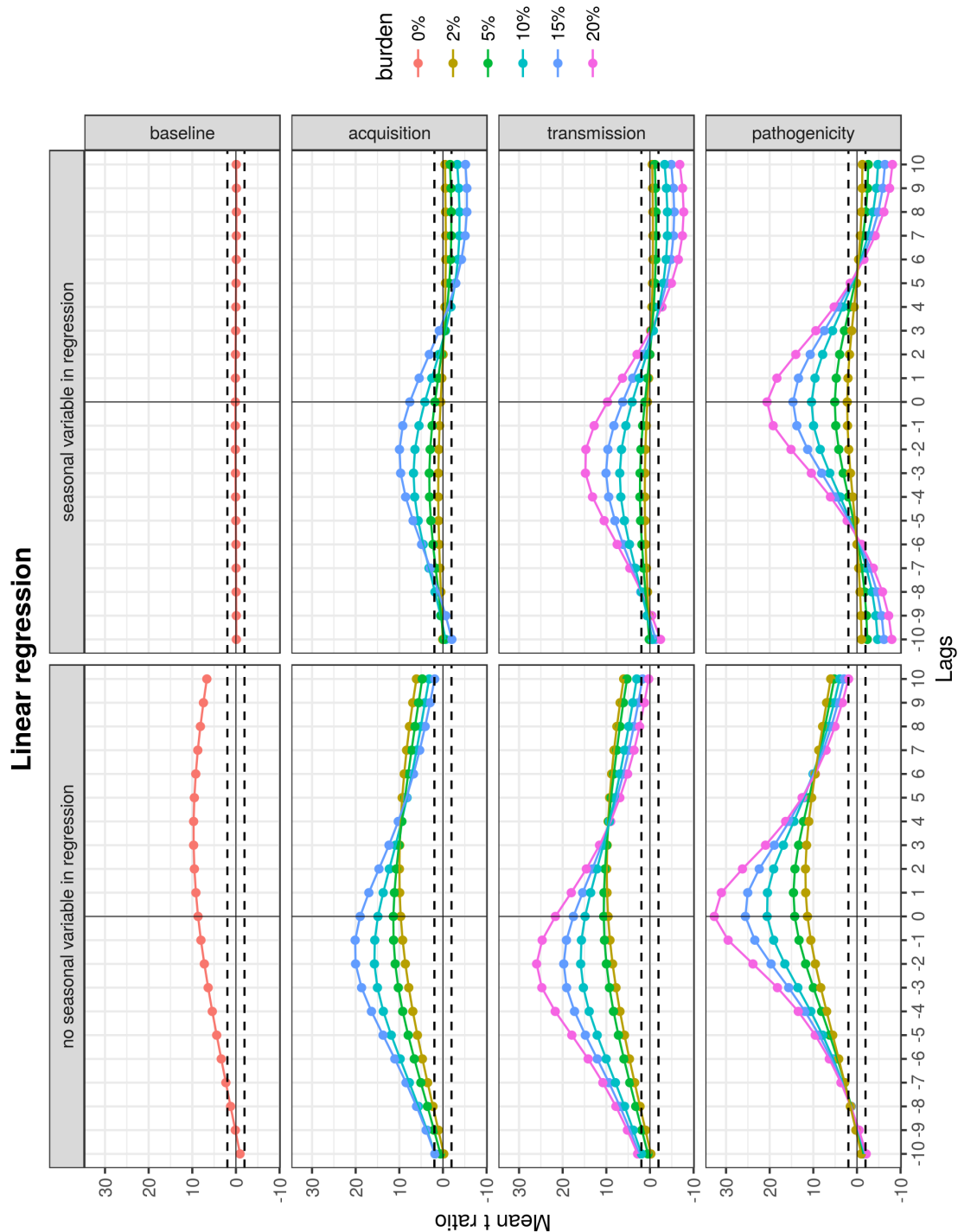


FIGURE B.2 – Moyenne des t ratio (résultat du test de Student) du paramètre de régression de la grippe sur les 300 régressions par scénario dans le cas où il y a une saison intrinsèque sur les infections à pneumocoque. Chaque point représente une régression, le décalage temporel entre la série d'incidence des infections à pneumocoque et celle de l'incidence de la grippe est représenté en abscisse. La partie gauche correspond aux modèles de régression sans variables saisonnières dans la régression tandis que dans la partie droite les modèles de régression comprenaient ces termes saisonniers. Les lignes pointillées représentent les limites de significativité du t ratio, calculées à partir du quantile à 95% de la loi de Student $[-1,96; 1,96]$, les points en-dehors de cet intervalle sont significativement différents de 0.

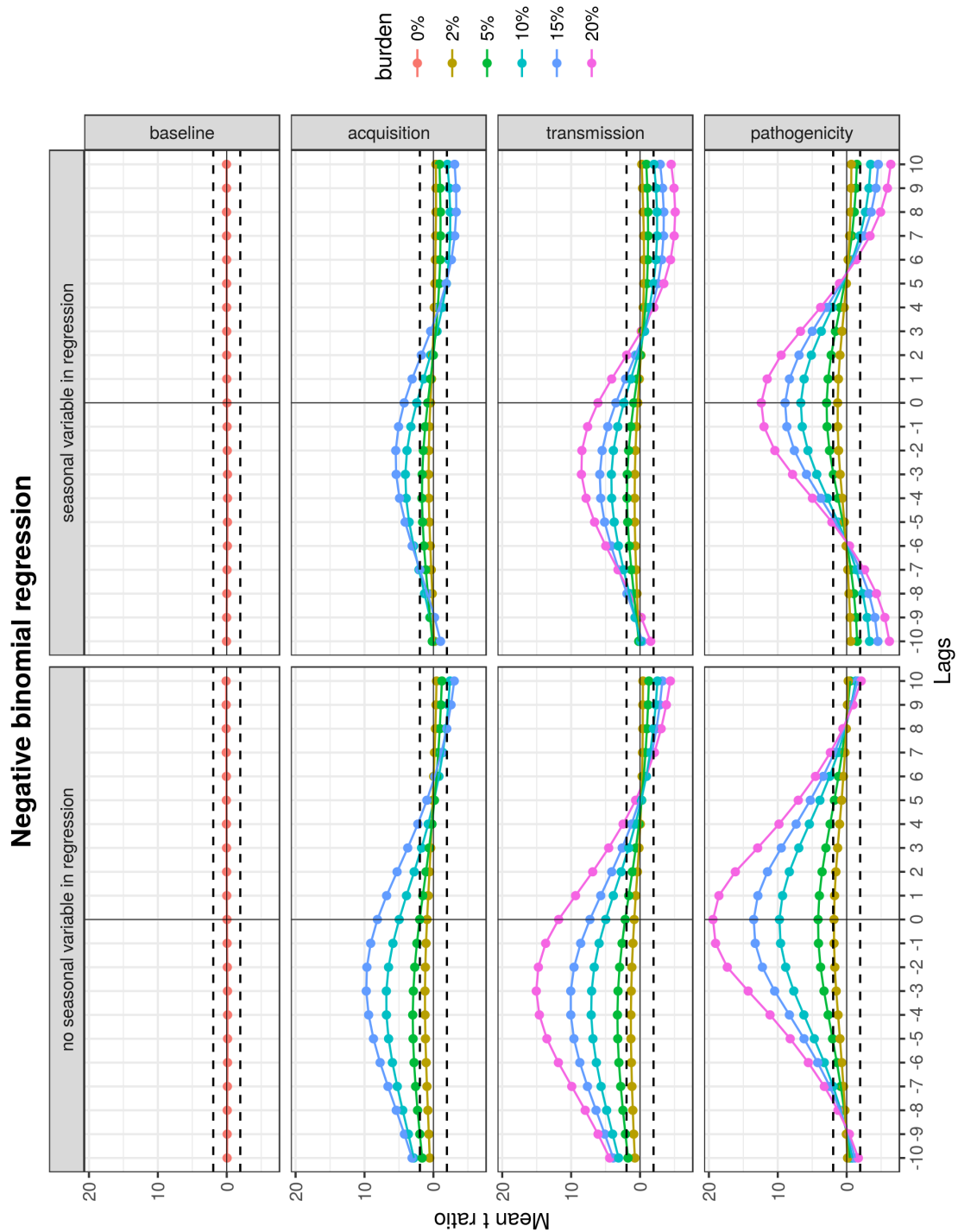


FIGURE B.3 – Moyenne des t ratio (résultat du test de Student) du paramètre de régression de la grippe sur les 300 régressions par scénario dans le cas où il n'y a pas de saison intrinsèque sur les infections à pneumocoque. Chaque point représente une régression, le décalage temporel entre la série d'incidence des infections à pneumocoque et celle de l'incidence de la grippe est représenté en abscisse. La partie gauche correspond aux modèles de régression sans variables saisonnières dans la régression tandis que dans la partie droite les modèles de régression comprenaient ces termes saisonniers. Les lignes pointillées représentent les limites de significativité du t ratio, calculées à partir du quantile à 95% de la loi de Student $[-1,96; 1,96]$, les points en-dehors de cet intervalle sont significativement différents de 0.

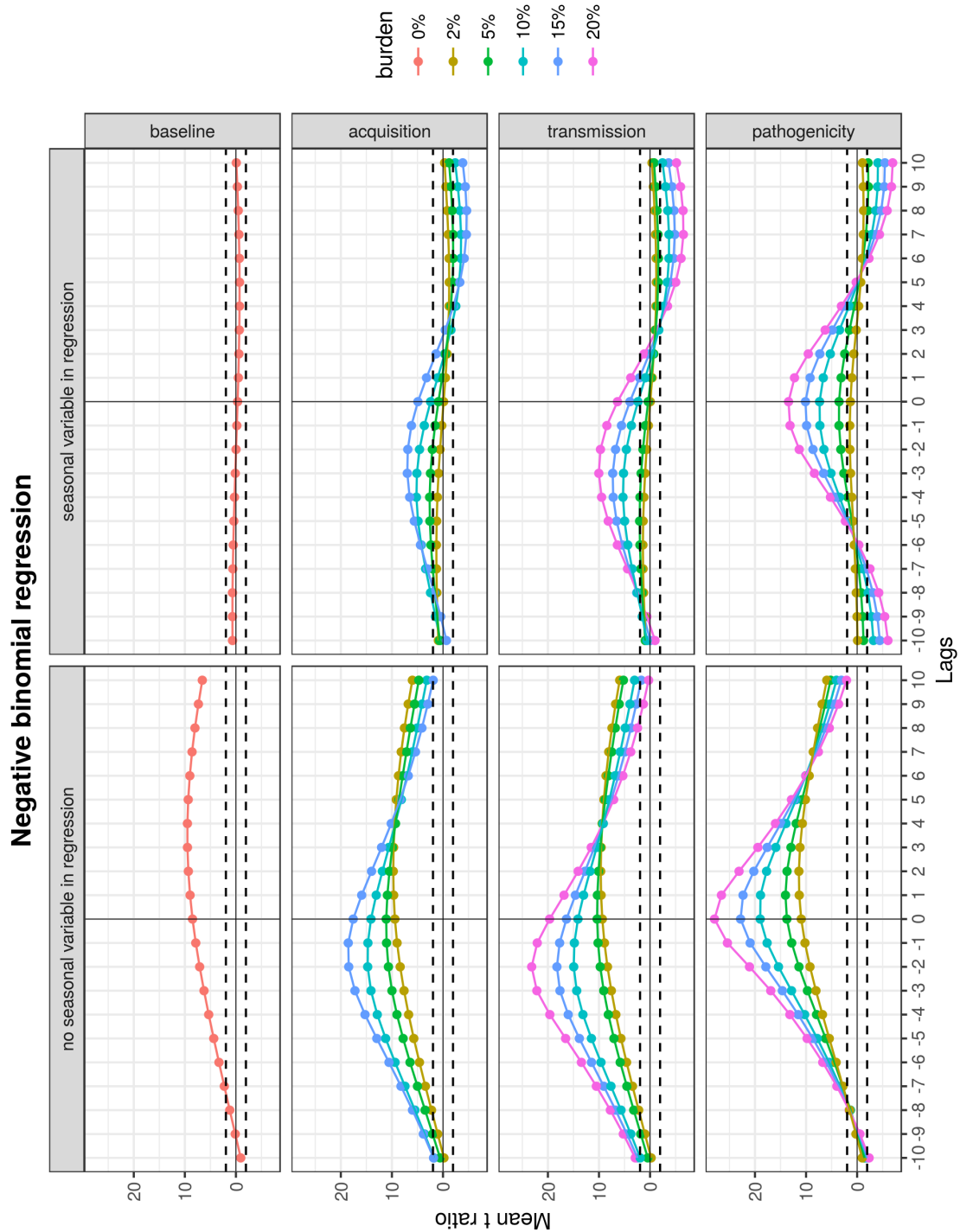


FIGURE B.4 – Moyenne des t ratio (résultat du test de Student) du paramètre de régression de la grippe sur les 300 régressions par scénario dans le cas où il y a une saison intrinsèque sur les infections à pneumocoque. Chaque point représente une régression, le décalage temporel entre la série d'incidence des infections à pneumocoque et celle de l'incidence de la grippe est représenté en abscisse. La partie gauche correspond aux modèles de régression sans variables saisonnières dans la régression tandis que dans la partie droite les modèles de régression comprenaient ces termes saisonniers. Les lignes pointillées représentent les limites de significativité du t ratio, calculées à partir du quantile à 95% de la loi de Student $[-1,96; 1,96]$, les points en-dehors de cet intervalle sont significativement différents de 0.

B.3 Algorithme de tri rapide non dominé

Cet algorithme de tri est décrit dans la publication de Deb *et al.* détaillant l'algorithme NSGA-2 [126] et permet de classer des entités selon différents fronts de non-dominance.

Soient P l'ensemble des éléments à trier, n_p le compteur de domination *i.e.* le nombre d'éléments qui dominent l'élément considéré p , S_p un ensemble d'éléments qui sont dominés par l'élément p et F_i le front de domination i *i.e.* les éléments de F_i ne se dominent pas entre eux.

```

for all  $p \in P$  do
   $S_p = \emptyset$ 
   $n_p = 0$ 
  for all  $q \in P$  do
    if  $p \prec q$  then
       $S_p = S_p \cup \{q\}$ 
    else if  $q \prec p$  then
       $n_p = n_p + 1$ 
    end if
  end for
  if  $n_p = 0$  then
     $p_{\text{rank}} = 1$ 
     $F_1 = F_1 \cup \{p\}$ 
  end if
end for
 $i = 1$ 
while  $F_i \neq \emptyset$  do
   $Q = \emptyset$ 
  for all  $p \in F_i$  do
    for all  $q \in S_p$  do
       $n_q = n_q - 1$ 
      if  $n_q = 0$  then
         $q_{\text{rank}} = i + 1$ 
         $Q = Q \cup \{q\}$ 
      end if
    end for
  end for
   $i = i + 1$ 
   $F_i = Q$ 
end while

```

Annexe

C

Ayant trait à la partie III

La nouvelle méthode d'étude des interactions à partir de la saisonnalité décrite dans la partie III a donné lieu à une publication dans le journal « American Journal of Epidemiology ». Cet article est reproduit dans son intégralité ci-après.

**Characterizing and Comparing the Seasonality of Influenza-Like Illnesses and Invasive
Pneumococcal Diseases Using Seasonal Waveforms**

Matthieu Domenech de Cellès, Hélène Arduin, Emmanuelle Varon, Cécile Souty, Pierre-Yves
Boëlle, Daniel Lévy-Bruhl, Sylvie van der Werf, Jean-Claude Soulayr, Didier Guillemot,
Laurence Watier, Lulla Opatowski

Corresponding author: Matthieu Domenech de Cellès; Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux,
75015 Paris, FRANCE; E-mail: matthieu.domenech-de-celles@pasteur.fr; Phone: +331 40 61 39
71.

Abstract: The seasonalities of influenza-like illnesses (ILIs) and invasive pneumococcal diseases (IPDs) remain incompletely understood. Experimental evidence indicates that influenza-virus infection predisposes to pneumococcal disease, so that a correspondence in the seasonal patterns of ILIs and IPDs might exist at the population level. We developed a method to characterize seasonality by means of easily interpretable summary statistics of seasonal shape—or seasonal waveforms. Non-linear mixed-effects models were used to estimate those waveforms based on weekly case reports of ILIs and IPDs in five regions spanning continental France from July 2000 to June 2014. We found high variability of ILI seasonality, with marked fluctuations of peak amplitudes and peak times, but a more conserved epidemic duration. In contrast, IPD seasonality was best modeled by a markedly regular seasonal baseline, punctuated by two winter peaks in late December–early January and January–February. Comparing ILI and IPD seasonal waveforms, we found indication of a small, positive correlation. Direct models regressing IPDs on ILIs provided comparable results, even though they estimated moderately larger associations. The method proposed is broadly applicable to diseases with unambiguous seasonality and is well-suited to analyze spatially or temporally grouped data, which are common in epidemiology.

Keywords: influenza-like illnesses; influenza; invasive pneumococcal diseases; pneumococcus; infectious disease seasonality; seasonal waveforms; mixed-effects models

Seasonality is a striking feature of many infectious diseases in humans (1-3). These include infections caused by influenza viruses, a major cause of morbidity and mortality worldwide (4), and by *Streptococcus pneumoniae* (the pneumococcus), a commensal bacterium of the nasopharynx responsible for a wide spectrum of conditions ranging from mild upper respiratory tract infections to severe invasive pneumococcal diseases (IPDs) (5, 6). IPDs exhibit remarkably consistent seasonal fluctuations across climatically diverse locations, with a gradual increase of cases from autumn to a winter peak, followed by a decline to a summer nadir (7-15). Influenza activity—usually quantified via syndromic surveillance of influenza-like illnesses (ILIs)—displays even more pronounced seasonality in temperate regions, with epidemics peaking during winter and lasting 10–15 weeks (14, 16-18). Previous work explored the potential causes of such patterns, e.g., seasonal changes in host disease susceptibility (7, 19), host behavior (19, 20), or pathogen survival outside the host (21, 22). However, the relative contributions of these mechanisms (or others) have not yet been fully elucidated (23, 24).

S. pneumoniae interaction with cocirculating pathogens may also contribute to the seasonality of IPDs. Indeed, it has long been posited that influenza infection facilitates pneumococcal disease (25), a hypothesis supported by recent experimental evidence in animal models (26, 27). In contrast, the evidence garnered from population-level studies has been less consistent (8, 10, 11, 14, 28-31), perhaps because of heterogeneity of methods or data collection in different studies. By applying common statistical techniques across diverse settings, large-scale comparative studies are essential to document and generate hypotheses about the seasonality of

ILIs and IPDs. Yet such studies remain scarce (14), and further investigations are warranted.

Herein, we examined highly resolved ILI and IPD incidence data in France, spanning 14 years and 5 geographical regions. We developed a novel method to estimate summary statistics of seasonal shape via non-linear mixed-effects (NLME) models. We show this method to be a useful and practical quantitative tool to characterize and compare ILI and IPD seasonalities.

METHODS

Data

ILI data. ILI incidence data were available from the French *Sentinelles* network, a nationwide surveillance system described elsewhere (32, 33). Briefly, a sample of general practitioners (GPs) across France report weekly numbers of ILI cases, defined clinically as sudden onset of fever ≥ 39 °C, associated with myalgia and respiratory symptoms (e.g., cough and sore throat). Weekly ILI incidences were estimated by multiplying the mean number of reported cases per participating GP by the total number of GPs in the area (34). These data have been used extensively to investigate the spatiotemporal dynamics of influenza in France (20, 34-36). For this analysis, we aggregated the data into five geographical regions spanning continental France: Ile-de-France (IdF, including Paris), Northwest (NW), Northeast (NE), Southeast (SE), and Southwest (SW). For each region, we constructed weekly time series of ILIs during epidemiological years 2000/01–2013/14 (14 seasons and 730 weeks overall, Fig. 1), where an epidemiological year $n/n + 1$ consisted of all weeks between week 27 (i.e., first week of July) of

calendar year n and week 26 of calendar year $n + 1$. These data are freely available at <http://www.sentiweb.fr> and are attached as a supplement to this article.

IPD data. IPD incidence data were available from the *Epibac* network, a nationwide, hospital-based surveillance system that has tracked trends of IPDs (37, 38) for over two decades. The participating hospital laboratories are distributed homogeneously throughout France and cover > 70% of the French population. An IPD case was defined as the isolation of *S. pneumoniae* or the detection of pneumococcal DNA in cerebrospinal fluid (meningitis) or blood (non-meningitis bacteremia). As for the ILI data, we constructed weekly time series of cases during 2000/01–2013/14 for the 5 geographical regions of France (Fig. 2).

Demographic data. Yearly estimates of population sizes in every region were available from the French National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE, <http://www.insee.fr/en/>; date of access: 1 June 2016). Summary demographic characteristics for every region are presented in Web Table 6.

Empirical models of ILI and IPD seasonalities

ILI model. As shown in Fig. 1, ILI dynamics were markedly epidemic, with a definite peak and most cases concentrated around that peak every year. To analyze ILI seasonality, we fitted an empirical model approximating the epidemic curve of the Susceptible-Infected-Recovered model for diseases with a low basic reproduction number (see Web Appendix 1 and Refs. (39, 40)):

$$x_t = 10^{-2} N_t \frac{A}{\cosh^2 \frac{t - \varphi}{\sigma}}$$

where x_t represents the weekly number of ILIs during week t and N_t the population size at week t . The week number t was defined according to the ISO 8601 format: weeks started on Mondays and the week containing 1 January was considered week 1 if it had ≥ 4 days in the new year, and the last week of the previous year (week 52 or 53) otherwise. To avoid discontinuities, we centered the week number on the last week of calendar year n for each epidemiological year $n/n + 1$. Therefore, week 0 is the last week of calendar year n and week 1 the first week of calendar year $n + 1$, and $t = -25, \dots, 0, 1, \dots, 26$ for epidemiological years counting 52 weeks. In the formula, A represents the peak amplitude (measured, via the scaling factor $10^{-2}N_t$, in cases per week per 100 population), φ the peak week, and σ the peak width (in weeks). Because they shape ILI seasonality, those parameters are referred to as *seasonal waveforms* (10). In the Web Appendix 1, we demonstrate that the total annual number of cases (or attack rate) is given by $2A\sigma$ and that approximately 95% of cases occur during a time period of 3.7σ weeks, which we define as the epidemic duration. The estimates of these two parameters are reported below, in addition to the other parameters.

IPD model. As shown in Fig. 2, IPD seasonality was almost constant, with regular variations during most of the year, interspersed by a marked peak at the end of each calendar year (week 0), another peak at the beginning of the year (weeks 1–10), and smaller peaks in autumn and in spring. Based on those observations, we represented IPD seasonality as the sum of a

seasonal baseline modeled by a sine wave, and peaks modeled by the function used for the ILI data:

$$10^{-5} N_t \mu \left(1 + A_0 \cos \frac{2\pi(t - t_0)}{n_w} \right), \wedge n_p = 0$$

$$\frac{2\pi(t - t_0)}{n_w}$$

$$1 + A_0 \cos \frac{2\pi(t - t_0)}{n_w}$$

$$\mu \wedge, \wedge n_p \geq 1$$

$$10^{-5} N_t$$

$$x_t = \hat{x}_t$$

where t is the week number, x_t the number of IPDs during week t , N_t the population size at week t , $n_w \in \{52, 53\}$ the number of weeks in the epidemiological year associated with week t , and n_p the number of peaks. Here, the first term of the sum represents the seasonal baseline, with the average number of cases (measured, via the scaling factor $10^{-5}N_t$, in cases per week per 100,000 population), A_0 the semi-amplitude (relative to the average), and t_0 the peak week. By analogy with the ILI model, the n_p IPD peaks are summarized by the waveforms A_p (peak amplitude, cases per week per 100,000), t_p (peak week), and σ_p (peak width, in weeks). We also define n_w as the baseline annual cases (per 100,000), $2A_p\sigma_p$ the excess of annual cases (per 100,000) due to peak p , and $2A_p\sigma_p/n_w$ the relative (to the seasonal baseline) excess of annual cases due to peak p . In keeping with our central goal of comparing ILI and IPD seasonalities, we only tested models with $n_p \leq 2$ peaks, constrained to occur during the period of ILI activity ($t \in [-5, 15]$, cf. Fig. 1).

Models estimation

To take into account the grouped (by region and by year) structure of ILI and IPD data, we tested variants of the non-linear models that incorporated both fixed-effects and random-effects—that is, NLME models (41). Let x_{it} represent the number of ILIs or IPDs during week t in region-year i and $f(t; \theta)$ the non-linear function modeling ILI or IPD dynamics, where θ is the vector of model parameters. We tested models of the form:

$$x_{it} = f(t; \theta_i) + \varepsilon_{it}$$

$$\theta_i = \beta + b_i$$

where β is the vector of fixed effects, $b_i \sim N(0, \Psi)$ the vector of random effects in region-year i , and $\varepsilon_{it} \sim N(0, \sigma^2)$ is the within-group error. The estimation was completed in several steps according to the model building method presented in Ref. (41), from individual non-linear least-squares estimations in each region-year to the estimation of the final NLME model. The parsimony of competing models was quantified using the Bayesian information criterion (BIC). Complete details of the estimation procedure are presented in the electronic appendix (Web Appendices 1 and 2). All estimations were performed using the nlme package (42), operating in the R programming language (43). Data and codes reproducing the analysis of the ILI data are provided as a supplement.

Association between ILIs and IPDs

Comparison of ILI and IPD seasonal waveforms. To compare ILI and IPD seasonalities, we calculated Spearman correlation coefficients to quantify the association between their

estimated seasonal waveforms. The waveforms considered were the peak week φ and the total annual cases (ILI model), or total annual excess cases (IPD model), $E = 2A\sigma$. For each waveform, we calculated confidence intervals for the correlation coefficient by using a block bootstrap (with 10^4 bootstrap samples), where a block was defined as an epidemiological year.

$$\text{IPD}_{ij} = \alpha + a_i + a_j + \text{offset}_{ij} \left(\frac{\text{ILI}}{ij} \right) + \alpha + a_i + a_j + \text{offset}_{ij}.$$

Comparison with a direct regression model with ILIs. We sought to compare the association estimated by the seasonal waveforms comparison to that by direct regression models, the method most commonly employed in the literature (8, 11, 14, 29, 31) (but see also other methods, such as cross-correlation on pre-whitened data (28) or detection and comparison of outbreak periods (30)). To do so, we fitted a mixed-effects model that incorporated a seasonal baseline (sine wave) and ILIs directly as a covariate. For each region-year, we also calculated the relative (to the seasonal baseline) excess of IPD cases associated with ILIs (Web Appendix 4).

RESULTS

ILI seasonality

A total of 41,580,638 ILI cases were extrapolated from *Sentinelles* reports during the study period (IdF 6,481,491; NW 6,879,606; NE 10,057,549; SE 11,920,277; SW 6,241,715). During the 14 epidemic seasons, the dominant types or subtypes were A(H3N2) ($n = 6$ seasons, Web Appendix 3 and Web Table 5), B ($n = 3$), A(H1N1)pdm09 ($n = 3$), and A(H1N1) ($n = 2$); we

epidemics were codominated by another type or subtype (2 with B and one each with A(H3N2), A(H1N1), or A(H1N1)pdm09). The region-year estimates of the seasonal waveforms $\hat{\beta} + \hat{b}_i$ ($\hat{\beta}$: vector of estimated fixed-effects; \hat{b}_i : vector of estimated random-effects in region-year i) are shown in Fig. 3. To further quantify the random-effects variability across groups, we also report the random-effects standard deviation (SD, extracted from the diagonal entries in the variance-covariance matrix Ψ) and the variation ratio random-effects SD/fixed-effect when discussing the seasonal waveforms below. The peak amplitude A displayed substantial variability across years and regions (fixed-effects estimate 0.65, random-effects SD 0.29 weekly cases per 100, variation ratio 0.44), with a 7.6 factor variation in individual group estimates. The peak time φ also varied across years (fixed-effects ranging from wk -4.9 to wk 8.2); except for 2 years with early epidemics (2003/04 and 2009/10), the peak occurred during weeks 0–10. By contrast, the peak time varied little from one region to another every year: after the first peak had occurred in a given region, the peaks in the other regions followed within an average of 2.0 wk (range 0.7 wk during year 2012/13 to 4.1 wk during year 2000/01), with no obvious spatial pattern of ILI spread. Compared to the peak amplitude and peak time, the peak width σ was more regular, averaging 3.4 wk (random-effects SD 0.9 wk, variation ratio 0.26), corresponding to an average 12.5-wk epidemic duration (random-effects SD 3.3 wk), with individual estimates ranging from 6.5 wk (NE–2000/01) to 21.4 wk (SE–2000/01). The total number of annual cases, or attack rate, averaged 4.4%, with marked year-to-year and region-to-region fluctuations (range 1.5% IdF–2013/14 to 6.8% SW–2004/05). The inclusion of fixed differences between regions did not

improve model parsimony for any waveform (Web Table 1).

Visual examination of the model fit showed good agreement with the ILI data, even though the model could not reproduce double peaks that occurred in a few region-years, e.g., IdF–2005/06, IdF–2009/10, NW–2000/01, and SE–2000/01 (Web Figure 1 and Fig. 1).

IPD seasonality

A total of 64,542 IPD occurred during the study period (IdF 11,377; NW 13,661; NE 15,963; SE 15,065; SW 8,476). Comparing the parsimony of models with 0, 1, or 2 winter peaks (Web Table 2), the 1-peak model outperformed the model with no winter peak ($\Delta\text{BIC} \approx -748$); the 2-peak model provided a more parsimonious fit than the 1-peak model, although the difference was smaller ($\Delta\text{BIC} \approx -54$). We discuss the estimates of the 2-peak model below, and we also present those of the 1-peak model in Web Appendix 2. The two-peak model estimates for every region-year are shown in Fig. 4. The final model did not include fixed differences between regions or between years for any waveform (Web Tables 3 and 4). The baseline average weekly cases (fixed effect $\mu = 0.13$, random-effects SD 0.02 cases per wk per 100,000, variation ratio 0.15) and the total baseline annual cases (fixed effect $n_W = 7.0$, random-effects SD 1.1 cases per yr per 100,000) exhibited little variability between regions, but higher variability between years. These year-to-year variations mirrored previously reported trends of pneumococcal meningitis in France (44, 45), marked by an initial increase after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in 2003, followed by a decline after the introduction of PCV13 in

2010. In contrast, the relative amplitude (fixed effect $A_0 = 0.49$, no random-effects) and the peak week (fixed effect $\varphi_0 = 6.2$, random-effects SD 1.4 wk) of the seasonal baseline were very stable across years and regions.

According to the final two-peak model, a first peak was located near the last week of every calendar year (fixed effect $\varphi_1 = 0.5$, random-effects SD 0.4 wk), with substantial variations of amplitude (fixed effect $A_1 = 0.16$, random-effects SD 0.08 cases per wk per 100,000, variation ratio 0.50), but not of width (fixed effect $\sigma_1 = 1.0$ wk, no random-effects). The resulting relative excess of annual cases compared with baseline was 4.8% and ranged from 1.4% (IdF–2009/10) to 9.8% (NW–2008/09).

Compared to peak 1, winter peak 2 had greater time variability (fixed effect $\varphi_2 = 6.4$, random-effects SD 1.4 wk). Overall, that peak presence was less stable and less marked than the first peak, causing an average relative excess of annual cases of 2.2% (range 1.4% IdF–2007/08 to 5.4% SE–2004/05). Therefore, peak 2 was marked only in a few region-years, but negligible in most others.

Visual inspection of the model fit showed adequate agreement with the IPD data, even though the model slightly overestimated the summer IPD troughs (Web Figures 5 and 6).

ILIs–IPDs association

Estimated correlations between ILI and IPD seasonal waveforms are given in Table 1. As

expected from the tightly constrained time of IPD peak 1 and the more variable peak time of ILIs, we found no peak 1–ILI association. Considering the whole study period (including years 2003/04 and 2009/10 with early ILI peaks, cf. Fig. 3), an association was suggested with IPD peak 2. This association was more pronounced when restricting analysis to years with ILI-peak time during the typical period of ILI activity (weeks 0–10), with evidence of a small, positive correlation between peak times and total excess cases. With this restriction, the results also indicated a short, approximately 1-wk lag between the IPD peak 2 and the ILI peak times.

The results of the direct regression model (Web Table 7 and Web Figure 8) indicated a short-term (0 to 1 wk difference between IPD and ILI peaks), variable, but overall small (median relative excess cases 4.9%, median absolute deviation 2.4%) association between ILIs and IPDs, except in a few region-years (relative excess cases exceeding 10% in IdF–2003/04, IdF–2009/10, and SE–2004/05). Furthermore, the excess cases associated with ILIs in that model and with IPD peak 2 in the 2-peak model were markedly correlated (Spearman correlation coefficient 0.63 [0.48, 0.75] in 60 region-years with ILI peak during wk 0–10). Therefore, the direct model and the seasonal waveforms comparison provided broadly comparable results, even though the associations estimated by the latter method were smaller.

DISCUSSION

We examined the seasonalities of ILIs and IPDs based on highly resolved incidence data in France. To do so, we developed a new method to estimate summary statistics of seasonal shape

(or seasonal waveforms) via NLME models. The method is well-suited to the analysis of spatially or temporally grouped data, which are common in epidemiology. It is also easily applicable, if an adequate functional form exists to model the disease considered. Using this method, we found high ILI-seasonality variability, with marked fluctuations of peak amplitude and peak time. In contrast, IPD seasonality was best modeled by a markedly regular, almost periodic seasonal baseline, punctuated by two winter peaks. Comparing the seasonal waveforms of ILI and IPD peaks, we found indication of a small, positive correlation.

As previously observed in epidemiological studies (10, 14, 16–18, 46), our results support that the amplitude and time of ILI epidemics vary substantially over time. Although the mechanisms causing ILI seasonality remain incompletely understood (23), this variability could reflect between-season influenza-virus antigenic changes (47), variations of weather condition, or chance events caused by the random introduction of infected individuals into the population every year. In contrast, the epidemic duration was more conserved than peak times and amplitudes in our data; our average estimate of 12.5 weeks agrees with previous European and American studies, which relied on definitions of epidemic thresholds (14, 17, 46). Our results also indicate high synchrony of peak times across regions (calculated as the maximal difference of peaks times between regions each year): on average ILI took 2.0 (range 0.7–4.1) weeks to spread across continental France (roughly 5×10^5 km²). In light of that relatively small area, this finding was expected and agrees with the spatial correlation structure inferred for influenza (48).

In accordance with earlier studies (10, 14, 15, 19), we found a remarkably stable IPD

seasonal baseline, with large-amplitude (approximately 50% relative to the annual average) oscillations peaking around week 6 (early February) or, equivalently, reaching a nadir during week 32 (early August). It should be kept in mind that these results are contingent on the choice of a sine wave to model IPD seasonal baseline, an ad hoc but common functional form used in numerous studies (8, 10, 14, 15, 31). Despite repeated observations of this seasonal pattern, its causes remain poorly understood (24). Experimental evidence shows that temperature and humidity affect influenza virus transmission and survival (21, 22), but, to our knowledge, such evidence is lacking for pneumococcus. The roles of these two climatic variables in shaping IPD seasonality have been assessed in several ecological studies, with discordant results (10, 11, 29, 49). Alternatively, it has been proposed that IPD seasonality is driven by variations of host susceptibility to infection caused by seasonal photoperiod changes (7, 19), a hypothesis supported by a few experimental (50-52) and ecological studies (10, 11, 15). Although beyond the scope of this study, the IPD–climate association could be studied by applying our method to calculate the seasonal waveforms of candidate weather parameters.

In addition to the seasonal baseline, we detected a first IPD winter peak constantly occurring at the end of every calendar year, of very regular duration but more variable amplitude. That peak was also observed previously (8, 11, 14, 31, 53), including an American study whose authors advanced that it represented a calendar effect, attributable to family gatherings during Christmas holidays (19). Notably, that peak concerned only adults ≥ 18 yr, while an earlier rise of juvenile cases was seen in autumn (19). Because we found no definite spatial structure in the

region-level data, we examined the age-specific IPD seasonality using country-level incidence data (Web Figure 7). In keeping with previous studies (19, 54, 55), we observed a distinct autumn peak in children < 5 yr. Another peak also occurred at the end of the year for that age group, but was less pronounced and arose earlier than that of older individuals, particularly those ≥ 60 yr. This lag suggests transmission from young children to older persons, consistent with a calendar effect during Christmas holidays (56). Alternatively, this peak might be associated with the respiratory syncytial virus (RSV), which peaks earlier and less variably than influenza (57, 58). Transmission models integrating seasonal contact-rate changes will be useful to dissect these different hypotheses.

Compared to IPD winter peak 1, peak 2 had a more variable time and had less impact, except for a few region-years. Because peak 2 overlapped with the period of ILI circulation, we postulated that it might be associated with ILIs, but found only a small association. Notably, in keeping with previous evidence that the 2009 A(H1N1) pandemic had low impact in most age groups in France (36), that association remained small during 2009/10 (Web Figure 8). Although this small correspondence indicates little association at the population level, it may still be consistent with a strong interaction at the individual level. Indeed, strong experimental evidence from animal models indicates that influenza-virus infection facilitates pneumococcal acquisition, transmission, and disease (26, 27). Recent results from population-based mechanistic models can help explain this discrepancy (59, 60). Specifically, Shrestha et al. demonstrated that, despite

strong interaction at the individual level, large variations of ILI-peak amplitude resulted in much lower variations of pneumococcal pneumonia peaks at the population level (60). That said, the associations estimated by the seasonal waveforms comparison were small, a finding also borne out by the direct regression models. Consequently, our results imply only a modest population-level impact of ILIs on IPDs (11, 14).

With few exceptions (28, 30), the ILI–pneumococcal infection association was estimated using standard regression models for count data (8, 11, 14, 29, 31). In comparison, our method also aims at characterizing seasonality, but several limitations are worth noting with regards to quantifying that association. First, our method requires an appropriate empirical model to represent the dynamics of the co-circulating pathogens, therefore limiting its applicability to those with unambiguous seasonality. Furthermore, it effectively compresses the whole body of data into a few summary statistics, a procedure that may cause some signal of association to be lost. Indeed, we found that, while our method and direct regression provided broadly comparable results, the associations estimated by the latter were moderately larger. Acknowledging the potential shortcomings of any statistical technique in ecological studies (61), we recommend using and comparing a variety of methods to examine the association between ILIs and pneumococcus.

Our study has several limitations. First, the ILI incidence data were not lab-confirmed and therefore might not be specific to influenza, which other respiratory viruses can be confused with clinically (58). Nevertheless, we think that concern should be limited because of the very specific

ILI case definition; indeed, ILI clinical data correlated well with lab-confirmed influenza in previous studies in France (36, 62). In Web Appendix 4, we provide further evidence of this marked correlation by comparing the seasonal waveforms of ILI and influenza-specific time series calculated during 2014/15 and 2015/16, the first two seasons of virological data collection in the *Sentinelles* network. Second, we only considered two IPD peaks during winter, although other peaks were evident in our data. Therefore, our model could be extended to assess the association of additional IPD peaks with other respiratory viruses. Third, the IPD analysis was not stratified by age, although previous studies indicated a possible age-specific association between pneumococcal diseases and respiratory viruses (11, 29, 31, 63, 64). However, we repeated our estimations in age groups 5–60 yr and ≥60 yr, and found our main results to be robust (Web Table 9). Fourth, the IPD data were not stratified by serotype, even though one study found evidence that influenza affects pneumococcal pneumonia in a serotype-specific manner (65). Another study's results showed, however, that IPD seasonality did not change after PCV introduction, despite substantial serotype replacement (14)—a finding confirmed by our results.

In conclusion, we provided a comprehensive picture of ILI and IPD seasonalities based on detailed incidence data. Our findings add knowledge to the epidemiology of these two diseases and may help generate new hypotheses about their seasonal dynamics. Such comparative studies are essential to better understand the still enigmatic seasonal patterns of ILIs and IPDs.

Author affiliations: Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), Inserm, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France (Matthieu Domenech de Cellès, Hélène Arduin, Didier Guillemot, Laurence Watier, Lulla Opatowski); AP-HP, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Laboratoire de Bactériologie, Paris, France (Emmanuelle Varon); Centre National de Référence des Pneumocoques, Paris, France (Emmanuelle Varon); INSERM, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France (Cécile Souty, Pierre-Yves Boëlle); Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France (Cécile Souty, Pierre-Yves Boëlle); Institut de Veille Sanitaire (InVS), St Maurice, France (Daniel Lévy-Bruhl); Institut Pasteur, Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN, Département de Virologie, Paris, France (Sylvie van der Werf); CNRS, UMR3569, Paris, France; Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Unité de Génétique Moléculaire des Virus à ARN, Paris, France (Sylvie van der Werf); Open Rome (Organize and Promote Epidemiological Network), Paris, France (Jean-Claude Soulayr)

Sources of funding: This work was supported directly by internal resources of the French National Institute for Health and Medical Research, the Institut Pasteur, and the University of Versailles–Saint-Quentin-en-Yvelines. This study has received funding from the Ile-de-France region (DIM Malinf) and from the French Government's "Investissement d'Avenir" program,

Laboratoire d'Excellence "Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases" (grant n°ANR-10-LABX-62-IBEID).

Acknowledgements: We are grateful to Dr. Anne Mosnier, Dr. Isabelle Daviaud, and Dr. Pejman Rohani for helpful comments on the manuscript. We thank Dr. Scarlett Georges for extracting the IPD data.

Conflicts of interest: Emmanuelle Varon received support for travel to meetings from Wyeth/Pfizer and Bayer, and was a speaker for Pfizer. Sylvie Van der Werf has received consulting fees from Danone through her research unit. Other authors involved in this study declare having no competing interests.

References

1. Altizer S, Dobson A, Hosseini P, et al. Seasonality and the dynamics of infectious diseases. *Ecol Lett* 2006;9(4):467–84.
2. Fisman DN. Seasonality of infectious diseases. *Annu Rev Public Health* 2007;28:127–43.
3. Grassly NC, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc Biol Sci* 2006;273(1600):2541–50.
4. Nair H, Brooks WA, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;378(9807):1917–30.
5. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4(3):144–54.
6. Simell B, Auranen K, Käyhty H, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines* 2012;11(7):841–55.
7. Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3):369–74.
8. Grabowska K, Högberg L, Penttinen P, et al. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *BMC Infect Dis* 2006;6:58.
9. Jansen AGSC, Sanders EAM, VAN DER Ende A, et al. Invasive pneumococcal and meningococcal disease: association with influenza virus and respiratory syncytial virus activity? *Epidemiol Infect* 2008;136(11):1448–54.
10. Kuster SP, Tuite AR, Kwong JC, et al. Evaluation of coseasonality of influenza and invasive pneumococcal disease: results from prospective surveillance. *PLoS Med* 2011;8(6):e1001042.
11. Nicoli EJ, Trotter CL, Turner KME, et al. Influenza and RSV make a modest contribution to invasive pneumococcal disease incidence in the UK. *J Infect* 2013;66(6):512–20.
12. Opatowski L, Varon E, Dupont C, et al. Assessing pneumococcal meningitis association with viral respiratory infections and antibiotics: insights from statistical and mathematical models. *Proc Biol Sci* 2013;280(1764):20130519.
13. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am J Med* 2005;118(3):285–91.
14. Walter ND, Taylor TH, Shay DK, et al. Influenza circulation and the burden of invasive pneumococcal pneumonia during a non-pandemic period in the United States. *Clin Infect Dis* 2010;50(2):175–83.
15. White ANJ, Ng V, Spain CV, et al. Let the sun shine in: effects of ultraviolet radiation on invasive pneumococcal disease risk in Philadelphia, Pennsylvania. *BMC Infect Dis* 2009;9:196.
16. Fleming DM, Elliot AJ. Lessons from 40 years' surveillance of influenza in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2008;136(7):866–75.

17. Fleming DM, Zambon M, Bartelds AI, et al. The duration and magnitude of influenza epidemics: a study of surveillance data from sentinel general practices in England, Wales and the Netherlands. *Eur J Epidemiol* 1999;15(5):467-73.
18. te Beest DE, van Boven M, Hooiveld M, et al. Driving factors of influenza transmission in the Netherlands. *Am J Epidemiol* 2013;178(9):1469-77.
19. Dowell SF, Whitney CG, Wright C, et al. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):573-9.
20. Cauchemez S, Valleron A-J, Boëlle P-Y, et al. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from Sentinel data. *Nature* 2008;452(7188):750-4.
21. Lowen AC, Mubareka S, Steel J, et al. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog* 2007;3(10):1470-6.
22. Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(9):3243-8.
23. Lipsitch M, Viboud C. Influenza seasonality: lifting the fog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(10):3645-6.
24. van Hoek AJ, Miller E. Editorial commentary: seasonal changes in pneumococcal disease—still much of an enigma. *Clin Infect Dis* 2014;58(2):195-6.
25. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3):571-82.
26. Diavatopoulos DA, Short KR, Price JT, et al. Influenza A virus facilitates *Streptococcus pneumoniae* transmission and disease. *FASEB J* 2010;24(6):1789-98.
27. McCullers JA, McAuley JL, Browall S, et al. Influenza enhances susceptibility to natural acquisition of and disease due to *Streptococcus pneumoniae* in ferrets. *J Infect Dis* 2010;202(8):1287-95.
28. Hendriks W, Boshuizen H, Dekkers A, et al. Temporal cross-correlation between influenza-like illnesses and invasive pneumococcal disease in The Netherlands. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11(2):130-7.
29. Murdoch DR, Jennings LC. Association of respiratory virus activity and environmental factors with the incidence of invasive pneumococcal disease. *J Infect* 2009;58(1):37-46.
30. Toschke AM, Arenz S, von Kries R, et al. No temporal association between influenza outbreaks and invasive pneumococcal infections. *Arch Dis Child* 2008;93(3):218-20.
31. Weinberger DM, Harboe ZB, Viboud C, et al. Pneumococcal disease seasonality: incidence, severity and the role of influenza activity. *Eur Respir J* 2014;43(3):833-41.
32. Flahault A, Blanchon T, Dorléans Y, et al. Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. *Stat Methods Med Res* 2006;15(5):413-21.
33. Valleron AJ, Bouvet E, Garnerin P, et al. A computer network for the surveillance of communicable diseases: the French experiment. *Am J Public Health* 1986;76(11):1289-92.

34. Turbelin C, Souty C, Pelat C, et al. Age distribution of influenza like illness cases during post-pandemic A(H3N2): comparison with the twelve previous seasons, in France. *PLoS One* 2013;8(6):e65919.
35. Costagliola D, Flahault A, Galinec D, et al. A routine tool for detection and assessment of epidemics of influenza-like syndromes in France. *Am J Public Health* 1991;81(1):97-9.
36. Lemaitre M, Carrat F, Rey G, et al. Mortality burden of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in France: comparison to seasonal influenza and the A/H3N2 pandemic. *PLoS One* 2012;7(9):e45051.
37. Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine* 2015;33(2):359-66.
38. Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 2008;13(35).
39. Keeling MJ, Rohani P. *Modeling infectious diseases in humans and animals*. Princeton: Princeton University Press; 2008.
40. Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London A: mathematical, physical and engineering sciences*, 1927:700-21.
41. Pinheiro JC, Bates DM. *Mixed-effects models in S and S-PLUS*. New York: Springer; 2000.
42. Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, et al. *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*. 2016.
43. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2016.
44. Alari A, Chaussade H, Domenech De Celles M, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis. *BMC Med* 2016;14(1):211.
45. Domenech de Cellès M, Pons-Salort M, Varon E, et al. Interaction of Vaccination and Reduction of Antibiotic Use Drives Unexpected Increase of Pneumococcal Meningitis. *Sci Rep* 2015;5:11293.
46. Viboud C, Boëlle P-Y, Pakdaman K, et al. Influenza epidemics in the United States, France, and Australia, 1972-1997. *Emerg Infect Dis* 2004;10(1):32-9.
47. De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Fouchier RA, et al. Influenza virus: a master of metamorphosis. *J Infect* 2000;40(3):218-28.
48. Viboud C, Bjørnstad ON, Smith DL, et al. Synchrony, waves, and spatial hierarchies in the spread of influenza. *Science* 2006;312(5772):447-51.
49. Tvedebrink T, Lundbye-Christensen S, Thomsen RW, et al. Seasonal changes in climatic parameters and their relationship with the incidence of pneumococcal bacteraemia in Denmark. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(12):1183-6.

50. Feigin RD, San Joaquin VH, Haymond MW, et al. Daily periodicity of susceptibility of mice to pneumococcal infection. *Nature* 1969;224(5217):379-80.
51. Shackelford PG, Feigin RD. Periodicity of susceptibility to pneumococcal infection: influence of light and adrenocortical secretions. *Science* 1973;182(4109):285-7.
52. Wongwiwat M, Sukapanit S, Triyanond C, et al. Circadian rhythm of the resistance of mice to acute pneumococcal infection. *Infect Immun* 1972;5(4):442-8.
53. Kim PE, Musher DM, Glezen WP, et al. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clin Infect Dis* 1996;22(1):100-6.
54. Dagan R, Engelhard D, Piccard E, et al. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel. The Israeli Pediatric Bacteremia and Meningitis Group. *JAMA* 1992;268(23):3328-32.
55. Eskola J, Takala AK, Kela E, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992;268(23):3323-7.
56. Walter ND, Taylor TH, Jr., Dowell SF, et al. Holiday spikes in pneumococcal disease among older adults. *N Engl J Med* 2009;361(26):2584-5.
57. Lina B, Valette M, Foray S, et al. Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in Rhone-Alpes (France) during winter 1994 to 1995. *J Clin Microbiol* 1996;34(12):3007-11.
58. Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, et al. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. *Lancet* 2001;358(9291):1410-6.
59. Shrestha S, Foxman B, Berus J, et al. The role of influenza in the epidemiology of pneumonia. *Sci Rep* 2015;5:15314.
60. Shrestha S, Foxman B, Weinberger DM, et al. Identifying the interaction between influenza and pneumococcal pneumonia using incidence data. *Sci Transl Med* 2013;5(191):191ra84.
61. Gilca R, De Serres G, Skowronski D, et al. The need for validation of statistical methods for estimating respiratory virus-attributable hospitalization. *Am J Epidemiol* 2009;170(7):925-36.
62. Souty C, Blanchon T, Bonmarin I, et al. Early estimates of 2014/15 seasonal influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-like illness in general practice using the screening method in France. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11(7):1621-5.
63. Weinberger DM, Klugman KP, Steiner CA, et al. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of US hospitalization data. *PLoS Med* 2015;12(1):e1001776.
64. Weinberger DM, Simonsen L, Jordan R, et al. Impact of the 2009 influenza pandemic on pneumococcal pneumonia hospitalizations in the United States. *J Infect Dis* 2012;205(3):458-65.

65. Weinberger DM, Harboe ZB, Viboud C, et al. Serotype-specific effect of influenza on adult invasive pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2013;208(8):1274-80.

Table 1. Estimated Correlations Between ILI and IPD Seasonal Waveforms, France, 2000–2014.

Peaks compared	Region-years (<i>n</i>)	Correlation ^a in total cases <i>E</i>		Correlation ^a in peak time		Difference of peak times IPD–ILI (weeks)	
		Value	95% CI ^b	Value	95% CI ^b	Value	95% CI
ILI–IPD	All included	0.14	–0.23, 0.44	–0.09	–0.53, 0.35	–3.8	–5.5, –1.7
peak 1	(70)						
ILI–IPD	All included	0.20	–0.05, 0.46	0.32	0.01, 0.55	2.7	1.0, 4.7
peak 2	(70)						
ILI–IPD	Years 03/04 and 09/10 excluded	0.31	0.03, 0.56	0.42	0.04, 0.66	1.3	0.6, 2.0
peak 2	(60)						

Abbreviations: CI, confidence interval.

^a Spearman correlation coefficients

^b 95% CI calculated using a block bootstrap (see Methods).

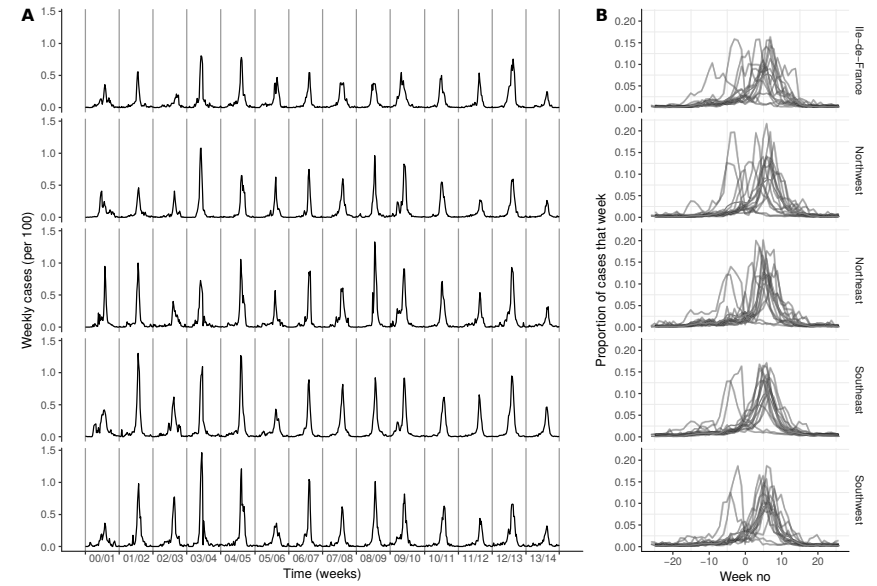


Fig. 1: ILI incidence data in France, 2000–2014.

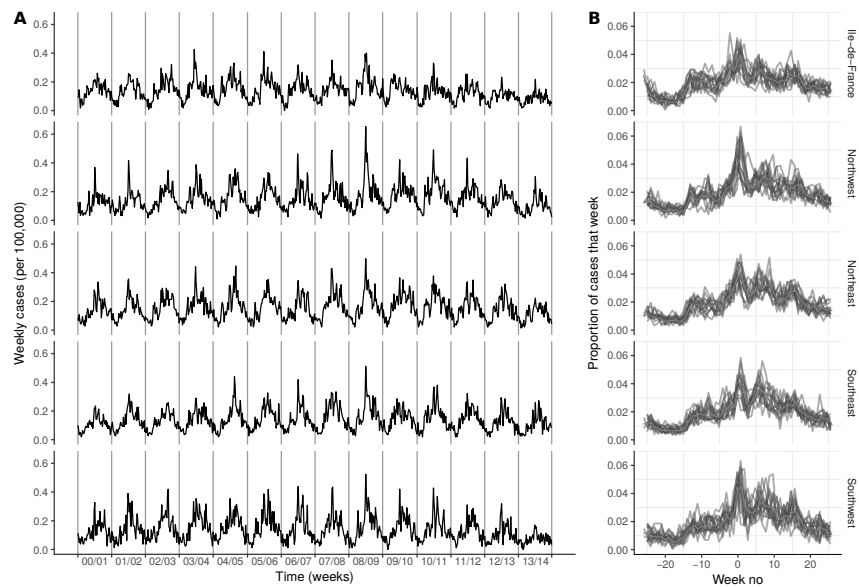


Fig. 2: IPD incidence data in France, 2000–2014.

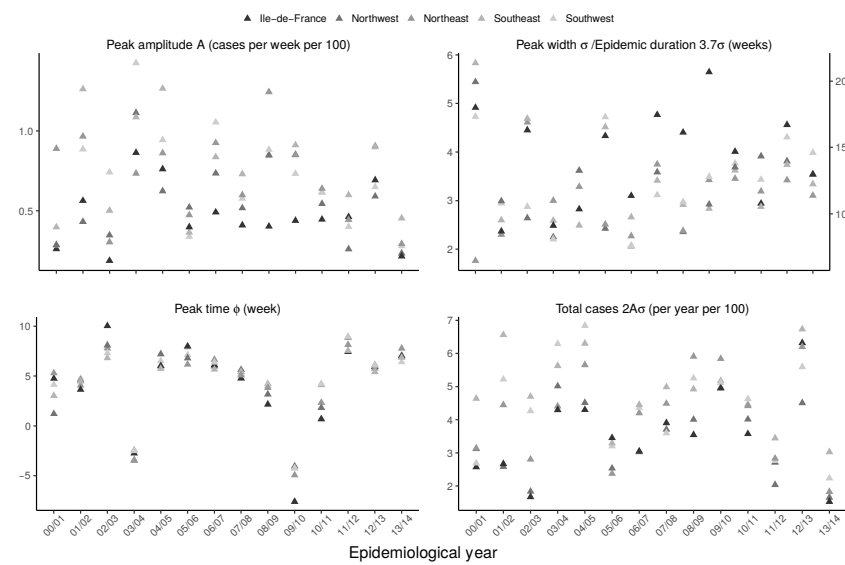


Fig. 3: ILI seasonal waveforms, France, 2000–2014.

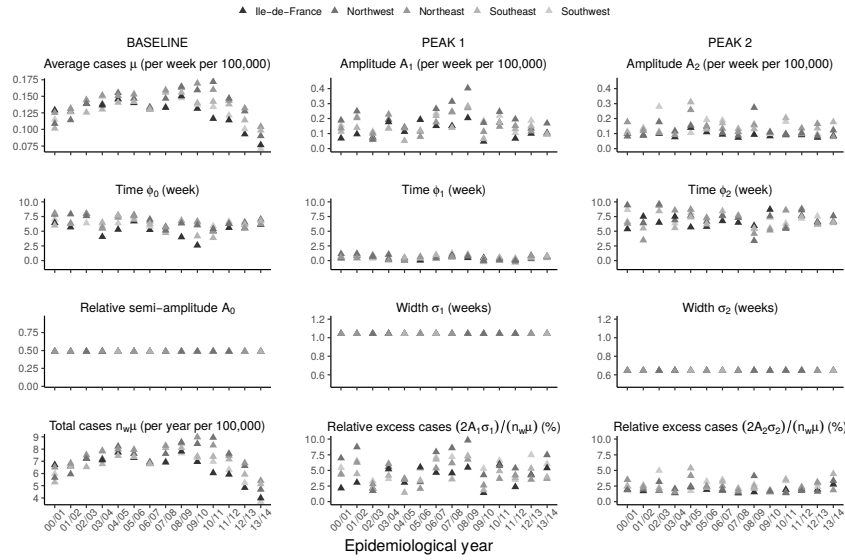


Fig. 4: IPD seasonal waveforms, France, 2000–2014.

Figure Legends

Fig. 1: ILI incidence data in France, 2000–2014. A: Weekly time series of ILIs (per 100 population). The vertical grey lines are placed at the first week of July of each calendar year n and therefore mark the beginning of each epidemiological year $n/n+1$, $n=(20)00, \dots, (20)13$. B: Seasonal shape of ILIs. The grey lines represent, for each epidemiological year, the proportions of cases occurring every week. The x -axis represents the week number, centered, for each epidemiological year $n/n+1$, on the last week of calendar year n . Hence, week 0 is the last week of calendar year n and week 1 the first week of calendar year $n+1$. The dark grey line represents the seasonal shape averaged across years.

Fig. 2: IPD incidence data in France, 2000–2014. A: Weekly time series of IPDs (per 100,000 population). The vertical grey lines are placed at the first week of July of each calendar year n and therefore mark the beginning of each epidemiological year $n/n+1$, $n=(20)00, \dots, (20)13$. B: Seasonal shape of IPDs. The grey lines represent, for each epidemiological year, the proportion of cases occurring every week. The x -axis represents the week number, centered, for each epidemiological year $n/n+1$, on the last week of calendar year n . Hence, week 0 is the last week of calendar year n and week 1 the first week of calendar year $n+1$. The dark grey line represents the seasonal shape averaged across years.

Fig. 3: ILI seasonal waveforms, France, 2000–2014. The parameter estimates are presented every year (*x*-axis) in every region (color). The *y*-axis values differ for each panel.

Fig. 4: IPD seasonal waveforms, France, 2000–2014. The parameter estimates are presented every year (*x*-axis) in every region (color) for the seasonal baseline (left-hand column), peak 1 (middle column), and peak 2 (right-hand column). The *y*-axis values differ for each panel.

Bibliographie

- [1] Last JM. *Dictionnaire d'épidémiologie*. Edisem, 2004.
- [2] Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, and Källénus G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathogens*, 8(2), 2012.
- [3] Guidry JT and Scott RS. The interaction between human papillomavirus and other viruses. *Virus Research*, 231 :139–147, 2017.
- [4] de Abreu AL, Malaguti N, Souza RP, Uchimura NS, Ferreira EC *et al.* Association of human papillomavirus, Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. *American Journal of Cancer Research*, 6(6) :1371–1383, 2016.
- [5] Devine VT, Cleary DW, Jefferies JM, Anderson R, Morris DE *et al.* The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine*, 35(9) :1293–1298, 2017.
- [6] Pinky L and Dobrovolsky HM. Coinfections of the Respiratory Tract : Viral Competition for Resources. *PLoS ONE*, 11(5), 2016.
- [7] Bosch AATM, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EAM, and Bogaert D. Viral and Bacterial Interactions in the Upper Respiratory Tract. *PLoS Pathogens*, 9(1) :e1003057, 2013.
- [8] Kuszewski K and Brydak L. The epidemiology and history of influenza. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 54(4) :188–195, 2000.
- [9] Zambon MC. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 44 Suppl B :3–9, 1999.
- [10] World Health Organization. Grippe saisonnière, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/>.
- [11] Orihuela CJ and Tuomanen EI. Models of pneumococcal disease. *Drug Discovery Today : Disease Models*, 3(1) :69–75, 2006.
- [12] Hausdorff WP, Feikin DR, and Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infectious Diseases*, 5(2) :83–93, 2005.
- [13] Abdullahi O, Karani A, Tigoï CC, Mugo D, Kungu S *et al.* Rates of acquisition and clearance of pneumococcal serotypes in the nasopharynxes of children in Kilifi District, Kenya. *Journal of Infectious Diseases*, 206(7) :1020–1029, 2012.

- [14] Auranen K, Mehtälä J, Tanskanen A, and S Kaltoft M. Between-strain competition in acquisition and clearance of pneumococcal carriage—epidemiologic evidence from a longitudinal study of day-care children. *American Journal of Epidemiology*, 171(2) :169–76, 2010.
- [15] Shapiro ED and Austrian R. Serotypes responsible for invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among children in Connecticut. *The Journal of Infectious Diseases*, 169(September) :212–213, 1994.
- [16] Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW *et al.* Clonal Relationships between Invasive and Carriage *Streptococcus pneumoniae* and Serotype- and Clone-Specific Differences in Invasive Disease Potential. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(9) :1424–32, 2003.
- [17] Brundage JF and Shanks GD. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. *Emerging Infectious Diseases*, 14(8) :1193–1199, 2008.
- [18] Joseph C, Togawa Y, and Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza and other respiratory viruses*, 7 Suppl 2 :105–13, 2013.
- [19] Taubenberger JK and Morens DM. 1918 Influenza : the mother of all pandemics. *Emerging infectious diseases*, 12(1) :15–22, 2006.
- [20] Morens DM, Taubenberger JK, and Fauci AS. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza : Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *The Journal of Infectious Diseases*, 198(7) :962–970, 2008.
- [21] Hament JM, Kimpen JL, Fleer A, and Wolfs TF. Respiratory viral infection predisposing for bacterial disease : a concise review. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 26(3-4) :189–95, 1999.
- [22] McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3) :571–82, 2006.
- [23] Short K and Habets M. Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus : a mutually beneficial relationship? *Future Microbiology*, 609–624, 2012.
- [24] McCullers JA. Do specific virus-bacteria pairings drive clinical outcomes of pneumonia? *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 19(2) :113–8, 2013.
- [25] Harford CG, Leidler V, and Hara AM. Effect of the lesion due to influenza virus on the resistance of mice to inhaled pneumococci. *The Journal of Experimental Medicine*, 89(1), 1949.
- [26] Walsh J, Dietlein L, Low F, Burch G, and Mogabgab W. Bronchotracheal response in human influenza. *Archives of Internal Medicine*, 108(3) :376–388, 1961.
- [27] Horner GJ and Gray Jr FD. Effect of uncomplicated, presumptive influenza on the diffusing capacity of the lung. *American Review of Respiratory Disease*, 108(4) :866–869, 1973.
- [28] Pittet LA, Hall-Stoodley L, Rutkowski MR, and Harmsen AG. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 42(4) :450–460, 2010.
- [29] Avadhanula V, Rodriguez CA, DeVincenzo JP, Wang Y, Webby RJ *et al.* Respiratory Viruses Augment the Adhesion of Bacterial Pathogens to Respiratory Epithelium in a Viral Species- and Cell Type-Dependent Manner. *Journal of Virology*, 80(4) :1629–1636, 2006.

- [30] McCullers JA and Rehg JE. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* : characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(3) :341–50, 2002.
- [31] Sun K and Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon- γ during recovery from influenza infection. *Nature Medicine*, 14(5) :558–564, 2008.
- [32] Ludewick HP, Aerts L, Hamelin ME, and Boivin G. Long-term impairment of *Streptococcus pneumoniae* lung clearance is observed after initial infection with influenza A virus but not human metapneumovirus in mice. *Journal of General Virology*, 92(7) :1662–1665, 2011.
- [33] Chen WH, Toapanta FR, Shirey KA, Zhang L, Giannelou A *et al.* Potential role for alternatively activated macrophages in the secondary bacterial infection during recovery from influenza. *Immunology Letters*, 141(2) :227–234, 2012.
- [34] Diavatopoulos DA, Short KR, Price JT, Wilksch JJ, Brown LE *et al.* Influenza A virus facilitates *Streptococcus pneumoniae* transmission and disease. *The FASEB Journal*, 24(6) :1789–1798, 2010.
- [35] McCullers Ja, McAuley JL, Browall S, Iverson AR, Boyd KL *et al.* Influenza enhances susceptibility to natural acquisition of and disease due to *Streptococcus pneumoniae* in ferrets. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(8) :1287–95, 2010.
- [36] Smith AM and Smith AP. A Critical, Nonlinear Threshold Dictates Bacterial Invasion and Initial Kinetics During Influenza. *Scientific Reports*, 6(May) :38703, 2016.
- [37] Smith AM. Quantifying the therapeutic requirements and potential for combination therapy to prevent bacterial coinfection during influenza. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 44(2) :81–93, 2017.
- [38] Weinberger DM, Trzciński K, Lu YJ, Bogaert D, Brandes A *et al.* Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. *PLoS Pathogens*, 5(6) :e1000476, 2009.
- [39] Domenech De Cellès M, Opatowski L, Salomon J, Varon E, Carbon C *et al.* Intrinsic epidemicity of *Streptococcus pneumoniae* depends on strain serotype and antibiotic susceptibility pattern. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(11) :5255–5261, 2011.
- [40] Trzciński K, Li Y, Weinberger DM, Thompson CM, Cordy D *et al.* Effect of serotype on pneumococcal competition in a mouse colonization model. *mBio*, 6(5) :1–9, 2015.
- [41] Mehtälä J, Antonio M, Kaltoft MS, O'Brien KL, and Auranen K. Competition between *Streptococcus pneumoniae* strains : implications for vaccine-induced replacement in colonization and disease. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 24(4) :522–9, 2013.
- [42] Vestjens SM, Wagenvoort GH, Grutters JC, Meek B, Aldenkamp AF *et al.* Changes in pathogens and pneumococcal serotypes causing community-acquired pneumonia in The Netherlands. *Vaccine*, 35(33) :4112–4118, 2017.
- [43] Cobey S and Lipsitch M. Niche and Neutral Effects of Acquired Immunity Permit Coexistence of Pneumococcal Serotypes. *Science*, 335(6074) :1376–80, 2012.
- [44] Grassly NC and Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. *Nature Reviews. Microbiology*, 6(6) :477–87, 2008.
- [45] Bernoulli D. 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, 1766.

- [46] Valleron AJ. Les rôles de la modélisation en épidémiologie. *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Série III, Sciences de la vie*, 323(5) :429–33, 2000.
- [47] Fine PE. Herd immunity : history, theory, practice. *Epidemiologic Reviews*, 15(2) :265–302, 1993.
- [48] Levin BR. Minimizing potential resistance : a population dynamics view. *Clinical Infectious Diseases*, 33(Suppl 3) :S161–9, 2001.
- [49] Macal CM and North MJ. Tutorial on agent-based modelling and simulation. *Journal of Simulation*, 4(3) :151–162, 2010.
- [50] Willem L, Verelst F, Bilcke J, Hens N, and Beutels P. Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission : a systematic review (2006-2015). *BMC Infectious Diseases*, 17(1) :612, 2017.
- [51] Auchincloss AH and Diez Roux AV. A new tool for epidemiology : The usefulness of dynamic-agent models in understanding place effects on health. *American Journal of Epidemiology*, 168(1) :1–8, 2008.
- [52] Marshall BDL and Galea S. Formalizing the role of agent-based modeling in causal inference and epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 181(2) :92–99, 2015.
- [53] Boianelli A, Sharma-Chawla N, Bruder D, and Hernandez-Vargas EA. Oseltamivir PK/PD Modeling and Simulation to Evaluate Treatment Strategies against Influenza-Pneumococcus Coinfection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 6 :60, 2016.
- [54] Smith AM, Adler FR, Ribeiro RM, Gutenkunst RN, McAuley JL *et al.* Kinetics of coinfection with influenza A virus and Streptococcus pneumoniae. *PLoS Pathogens*, 9(3) :e1003238, 2013.
- [55] Shrestha S, Foxman B, Dawid S, Aiello AE, Davis BM *et al.* Time and dose-dependent risk of pneumococcal pneumonia following influenza : a model for within-host interaction between influenza and Streptococcus pneumoniae. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society*, 10(86) :20130233, 2013.
- [56] Opatowski L, Varon E, Dupont C, Temime L, van der Werf S *et al.* Assessing pneumococcal meningitis association with viral respiratory infections and antibiotics : insights from statistical and mathematical models. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society*, 280(1764) :20130519, 2013.
- [57] Shrestha S, Foxman B, Weinberger DM, Steiner C, Viboud C *et al.* Identifying the Interaction Between Influenza and Pneumococcal Pneumonia Using Incidence Data. *Science Translational Medicine*, 5(191) :191ra84–191ra84, 2013.
- [58] Chien YW, Levin BR, and Klugman KP. The anticipated severity of a "1918-like" influenza pandemic in contemporary populations : The contribution of antibacterial interventions. *PLoS ONE*, 7(1), 2012.
- [59] Crowe S, Utley M, Walker G, Grove P, and Pagel C. A model to evaluate mass vaccination against pneumococcus as a countermeasure against pandemic influenza. *Vaccine*, 29(31) :5065–5077, 2011.
- [60] Walter ND, Taylor TH, Shay DK, Thompson WW, Brammer L *et al.* Influenza circulation and the burden of invasive pneumococcal pneumonia during a non-pandemic period in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 50(2) :175–83, 2010.

- [61] Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O, Jartti T, Hovi T *et al.* Temporal association between rhinovirus circulation in the community and invasive pneumococcal disease in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 30(6) :456–61, 2011.
- [62] Weinberger DM, Harboe ZB, Viboud C, Krause TG, Miller M *et al.* Serotype-Specific effect of influenza on adult invasive pneumococcal pneumonia. *Journal of Infectious Diseases*, 208(8) :1274–1280, 2013.
- [63] Arduin H, Domenech De Cellès M, Guillemot D, Watier L, and Opatowski L. An agent-based model simulation of influenza interactions at the host level : insight into the influenza-related burden of pneumococcal infections. *BMC Infectious Diseases*, 17, 2017.
- [64] Rohani P, Green CJ, Mantilla-Beniers NB, and Grenfell BT. Ecological interference between fatal diseases. *Nature*, 422(6934) :885–888, 2003.
- [65] Griffiths EC, Pedersen AB, Fenton A, and Petchey OL. The nature and consequences of coinfection in humans. *Journal of Infection*, 63(3) :200–206, 2011.
- [66] Mina MJ and Klugman KP. The role of influenza in the severity and transmission of respiratory bacterial disease. *The Lancet. Respiratory medicine*, 2(9) :750–63, 2014.
- [67] Opatowski L, Baguelin M, and Eggo RM. Influenza Interaction with Cocirculating Pathogens, and Its Impact on Surveillance, Pathogenesis and Epidemic Profile : A Key Role for Mathematical Modeling. *PLoS Pathogens*, 2017.
- [68] Sun K and Metzger DW. Influenza Infection Suppresses NADPH Oxidase-Dependent Phagocytic Bacterial Clearance and Enhances Susceptibility to Secondary Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infection. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 192(7) :3301–7, 2014.
- [69] Lee LN, Dias P, Han D, Yoon S, Shea A *et al.* A mouse model of lethal synergism between influenza virus and Haemophilus influenzae. *The American Journal of Pathology*, 176(2) :800–811, 2010.
- [70] Kucharski AJ and Gog JR. The role of social contacts and original antigenic sin in shaping the age pattern of immunity to seasonal influenza. *PLoS Computational Biology*, 8(10) :e1002741, 2012.
- [71] Cowling BJ, Fang VJ, Nishiura H, Chan KH, Ng S *et al.* Increased risk of noninfluenza respiratory virus infections associated with receipt of inactivated influenza vaccine. *Clinical Infectious Diseases*, 54(12) :1778–83, 2012.
- [72] Schnepf N, Resche-Rigon M, Chaillon A, Scemla A, Gras G *et al.* High burden of non-influenza viruses in influenza-like illness in the early weeks of H1N1v epidemic in France. *PloS ONE*, 6(8) :e23514, 2011.
- [73] Goka EA, Vallely PJ, Mutton KJ, and Klapper PE. Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease : a systematic review. *Paediatric Respiratory Reviews*, 15(4) :363–70, 2014.
- [74] Yoshida LM, Suzuki M, Nguyen HA, Le MN, Dinh Vu T *et al.* Respiratory syncytial virus : co-infection and paediatric lower respiratory tract infections. *The European Respiratory Journal*, 42(2) :461–9, 2013.
- [75] Anestad G. Interference between outbreaks of respiratory syncytial virus and influenza virus infection. *Lancet (London, England)*, 1(8270) :502, 1982.
- [76] Esper FP, Spahlinger T, and Zhou L. Rate and influence of respiratory virus co-infection on pandemic (H1N1) influenza disease. *Journal of Infection*, 63(4) :260–266, 2011.

- [77] Goka E, Valley P, Mutton K, and Klapper P. Influenza A viruses dual and multiple infections with other respiratory viruses and risk of hospitalisation and mortality. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 7(6) :1079–1087, 2013.
- [78] Walzl G, Tafuro S, Moss P, Openshaw PJ, and Hussell T. Influenza virus lung infection protects from respiratory syncytial virus-induced immunopathology. *The Journal of Experimental Medicine*, 192(9) :1317–26, 2000.
- [79] Sonoguchi T, Naito H, Hara M, Takeuchi Y, and Fukumi H. Cross-Subtype Protection in Humans During Sequential, Overlapping, and/or Concurrent Epidemics Caused by H3N2 and H1N1 Influenza Viruses. *Journal of Infectious Diseases*, 151(1) :81–88, 1985.
- [80] Laurie KL, Guarnaccia TA, Carolan LA, Yan AWC, Aban M *et al.* Interval Between Infections and Viral Hierarchy Are Determinants of Viral Interference Following Influenza Virus Infection in a Ferret Model. *Journal of Infectious Diseases*, 212 :1–10, 2015.
- [81] Colijn C, Cohen T, Fraser C, Hanage W, Goldstein E *et al.* What is the mechanism for persistent coexistence of drug-susceptible and drug-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*? *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society*, 7(47) :905–19, 2010.
- [82] Greenhalgh D, Lamb KE, and Robertson C. A mathematical model for the spread of *streptococcus pneumoniae* with transmission due to sequence type. *Discrete and Continuous Dynamical Systems- Series A*, (SUPPL.) :553–567, 2011.
- [83] Qiu Z and Feng Z. Transmission dynamics of an influenza model with vaccination and antiviral treatment. *Bulletin of Mathematical Biology*, 72(1) :1–33, 2010.
- [84] Handel A, Longini IM, and Antia R. Intervention strategies for an influenza pandemic taking into account secondary bacterial infections. *Epidemics*, 1(3) :185–95, 2009.
- [85] Roche B, Drake JM, and Rohani P. An agent-based model to study the epidemiological and evolutionary dynamics of Influenza viruses. *BMC Bioinformatics*, 12(1) :87, 2011.
- [86] Bedford T, Rambaut A, and Pascual M. Canalization of the evolutionary trajectory of the human influenza virus. *BMC Biology*, 10(1) :38, 2012.
- [87] Lukens S, DePasse J, Rosenfeld R, Ghedin E, Mochan E *et al.* A large-scale immunological simulation of influenza A epidemics. *BMC Public Health*, 14 :1019, 2014.
- [88] Guo D, Li KC, Peters TR, Snively BM, Poehling KA *et al.* Multi-scale modeling for the transmission of influenza and the evaluation of interventions toward it. *Scientific reports*, 5 :8980, 2015.
- [89] Wilensky U. NetLogo, 1999. <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>.
- [90] Grimm V, Berger U, Bastiansen F, Eliassen S, Ginot V *et al.* A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecological Modelling*, 198(1-2) :115–126, 2006.
- [91] Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S *et al.* Time lines of infection and disease in human influenza : A review of volunteer challenge studies. *American Journal of Epidemiology*, 167(7) :775–785, 2008.
- [92] Punpanich W and Chotpitayasunondh T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. *International Journal of Infectious Diseases*, 16(10) :e714–e723, 2012.

- [93] Tracht SM, Del Valle SY, and Hyman JM. Mathematical modeling of the effectiveness of facemasks in reducing the spread of novel influenza a (H1N1). *PLoS ONE*, 5(2), 2010.
- [94] Hill PC, Townend J, Antonio M, Akisanya B, Ebruke C *et al.* Transmission of *Streptococcus pneumoniae* in rural Gambian villages : a longitudinal study. *Clinical Infectious Diseases*, 50(11) :1468–1476, 2010.
- [95] Chidiac C. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Pneumonie aiguë communautaire. Exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 41(5) :221–228, 2011.
- [96] INSEE. Espérance de vie et indicateurs de mortalité dans le monde en 2015, 2017. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2383448>.
- [97] Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K *et al.* Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Medicine*, 5(3) :0381–0391, 2008.
- [98] Béraud G, Kazmerczak S, Beutels P, Levy-Bruhl D, Lenne X *et al.* The French Connection : The First Large Population-Based Contact Survey in France Relevant for the Spread of Infectious Diseases. *PLoS ONE*, 10(7) :e0133203, 2015.
- [99] French GPs Sentinelles network. <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?page=presentation>.
- [100] Adegbola Ra, DeAntonio R, Hill PC, Roca A, Usuf E *et al.* Carriage of *Streptococcus pneumoniae* and other respiratory bacterial pathogens in low and lower-middle income countries : A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 9(8), 2014.
- [101] Granat SM, Mia Z, Ollgren J, Herva E, Das M *et al.* Longitudinal study on pneumococcal carriage during the first year of life in Bangladesh. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(4) :319–324, 2007.
- [102] Abdullahi O, Nyiro J, Lewa P, Slack M, and Scott JAG. The descriptive epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* nasopharyngeal carriage in children and adults in Kilifi district, Kenya. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(1) :59–64, 2008.
- [103] Gaillat J. Epidemiology of systemic *Streptococcus pneumoniae* infections. *Presse médicale (Paris, France : 1983)*, 27 Suppl 1 :9–16, 1998.
- [104] Weinberger DM, Harboe ZB, Viboud C, Krause TG, Miller M *et al.* Pneumococcal disease seasonality : Incidence, severity and the role of influenza activity. *European Respiratory Journal*, 43(3) :833–841, 2014.
- [105] Dowell SF, Whitney CG, Wright C, Rose CE, and Schuchat A. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerging Infectious Diseases*, 9(5) :573–9, 2003.
- [106] Infections invasives d'origine bactérienne - Réseau EPI-BAC. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC>.
- [107] R Core Team. *R : A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017. <https://www.R-project.org>.
- [108] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. 1–13, 2013.

- [109] Nicoli EJ, Trotter CL, Turner KME, Colijn C, Waight P *et al.* Influenza and RSV make a modest contribution to invasive pneumococcal disease incidence in the UK. *The Journal of Infection*, 66(6) :512–20, 2013.
- [110] Center for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. *Pink Book*, 233–248, 2014.
- [111] World Health Organization. Influenza (seasonal) fact sheet nb 211, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
- [112] Ampofo K, Bender J, Sheng X, Korgenski K, Daly J *et al.* Seasonal invasive pneumococcal disease in children : role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics*, 122(2) :229–37, 2008.
- [113] Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, Nahm WK *et al.* Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clinical Infectious Diseases*, 22(1) :100–6, 1996.
- [114] Watson M, Gilmour R, Menzies R, Ferson M, and McIntyre P. The association of respiratory viruses, temperature, and other climatic parameters with the incidence of invasive pneumococcal disease in Sydney, Australia. *Clinical Infectious Diseases*, 42(2) :211–5, 2006.
- [115] Jansen AGSC, Sanders EAM, Van Der Ende A, Van Loon AM, Hoes AW *et al.* Invasive pneumococcal and meningococcal disease : association with influenza virus and respiratory syncytial virus activity? *Epidemiology and Infection*, 136(11) :1448–54, 2008.
- [116] Murdoch DR and Jennings LC. Association of respiratory virus activity and environmental factors with the incidence of invasive pneumococcal disease. *Journal of Infection*, 58(1) :37–46, 2009.
- [117] Grijalva CG, Griffin MR, Edwards KM, Williams JV, Gil AI *et al.* The role of influenza and parainfluenza infections in nasopharyngeal pneumococcal acquisition among young children. *Clinical Infectious Diseases*, 58(10) :1369–1376, 2014.
- [118] Weinberger DM, Simonsen L, Jordan R, Steiner C, Miller M *et al.* Impact of the 2009 influenza pandemic on pneumococcal pneumonia hospitalizations in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*, 205(3) :458–65, 2012.
- [119] Grabowska K, Högberg L, Penttinen P, Svensson A, and Ekdahl K. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *BMC Infectious Diseases*, 6 :58, 2006.
- [120] Jacobs JH, Viboud C, Tchetgen ET, Schwartz J, Steiner C *et al.* The Association of Meningococcal Disease with Influenza in the United States, 1989-2009. *PLoS ONE*, 9(9) :e107486, 2014.
- [121] Kuster SP, Tuite AR, Kwong JC, McGeer A, and Fisman DN. Evaluation of coseasonality of influenza and invasive pneumococcal disease : results from prospective surveillance. *PLoS Medicine*, 8(6) :e1001042, 2011.
- [122] Zhou H, Haber M, and Ray S. Invasive pneumococcal pneumonia and respiratory virus co-infections. *Emerging Infectious Diseases*, 18(2) :2–5, 2012.
- [123] Reuillon R, Chuffart F, Leclaire M, Faure T, Dumoulin N *et al.* Declarative task delegation in OpenMOLE. *IEEE*, 3 :57–59, 2010.
- [124] Reuillon R, Leclaire M, and Rey-Coyrehourcq S. OpenMOLE, a workflow engine specifically tailored for the distributed exploration of simulation models. *Future Generation Computer Systems*, 29(8) :1981–1990, 2013.

- [125] Passerat-Palmbach J, Reuillon R, Leclaire M, Makropoulos A, Robinson EC *et al.* Reproducible Large-Scale Neuroimaging Studies with the OpenMOLE Workflow Management System. *Frontiers in Neuroinformatics*, 11(March), 2017.
- [126] Deb K, Pratap A, Agarwal S, and Meyarivan T. A fast and elitist multiobjective genetic algorithm : NSGA-II. *IEEE Transactions on Evolutionary Computation*, 6(2) :182–197, 2002.
- [127] Siarry P. *Métaheuristiques*. Eyrolles, 2014.
- [128] Reuillon R, Schmitt C, De Aldama R, and Mouret JB. A New Method to Evaluate Simulation Models : The Calibration Profile (CP) Algorithm The Calibration Profile (CP) algorithm. *Journal of Artificial Societies and Social Simulation*, 18 :1–20, 2015.
- [129] Hendriks W, Boshuizen H, Dekkers A, Knol M, Donker GA *et al.* Temporal cross-correlation between influenza-like illnesses and invasive pneumococcal disease in The Netherlands. *Influenza and other Respiratory Viruses*, 11(2) :130–137, 2017.
- [130] Randuineau B. *Interactions between pathogens : what are the impacts on public health ?* Ph.D. thesis, Université Pierre et Marie Curie, 2015.
- [131] Cobey S and Baskerville EB. Limits to causal inference with state-space reconstruction for infectious disease. *PLoS ONE*, 11(12) :1–22, 2016.
- [132] Domenech de Cellès M, Arduin H, Varon E, Souty C, Boëlle PY *et al.* Characterizing and comparing the seasonality of influenza-like illnesses and invasive pneumococcal diseases using seasonal waveforms. *American Journal of Epidemiology*, 2017.
- [133] Grassly NC and Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, 273(1600) :2541–50, 2006.
- [134] Fisman DN. Seasonality of infectious diseases. *Annual Review of Public Health*, 28 :127–43, 2007.
- [135] Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, and Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bulletin of the World Health Organization*, 68(2) :171–7, 1990.
- [136] Loosli C, Lemon H, Robertson O, and Appel E. Experimental air-borne influenza infection. i. influence of humidity on survival of virus in air. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 53(2) :205–206, 1943.
- [137] Hemmes JH, Winkler KC, and Kool SM. Virus survival as a seasonal factor in influenza and poliomyelitis. *Antonie van Leeuwenhoek*, 28(1) :221–233, 1962.
- [138] Finkenstadt BF and Grenfell BT. Time series modelling of childhood diseases : a dynamical systems approach. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C (Applied Statistics)*, 49(2) :187–205, 2000.
- [139] Deguen S, Thomas G, and Chau NP. Estimation of the contact rate in a seasonal SEIR model : Application to chickenpox incidence in France. *Statistics in Medicine*, 19(9) :1207–1216, 2000.
- [140] Chavasse DC, Shier RP, Murphy OA, Huttly SRA, Cousens SN *et al.* Impact of fly control on childhood diarrhoea in Pakistan : Community-randomised trial. *Lancet*, 353(9146) :22–25, 1999.
- [141] Mabaso ML, Craig M, Vounatsou P, and Smith T. Towards empirical description of malaria seasonality in southern Africa : The example of Zimbabwe. *Tropical Medicine and International Health*, 10(9) :909–918, 2005.

- [142] Hay SI, Were E, Renshaw M, Noor AM, Ochola S *et al.* Forecasting, warning and detection of malaria emergencies : a case study. *The Lancet*, 9670(361) :1705–1706, 2003.
- [143] Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 7(3) :369–74, 2001.
- [144] Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB *et al.* Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and Infection*, 134(06) :1129, 2006.
- [145] Agius AM, Smallman LA, and Pahor AL. Age, smoking and nasal ciliary beat frequency. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 23(3) :227–230, 1998.
- [146] Harrison L, Armstrong C, and Jenkins S. A cluster of meningococcal disease on a school bus following epidemic influenza. *Archives of Internal Medicine*, 151(5) :1005–1009, 1991.
- [147] Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB *et al.* Seasonality of invasive pneumococcal disease : temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *The American Journal of Medicine*, 118(3) :285–91, 2005.
- [148] White ANJ, Ng V, Spain CV, Johnson CC, Kinlin LM *et al.* Let the sun shine in : effects of ultraviolet radiation on invasive pneumococcal disease risk in philadelphia, pennsylvania. *BMC Infectious Diseases*, 9 :196, 2009.
- [149] Fleming DM and Elliot AJ. Lessons from 40 years' surveillance of influenza in england and wales. *Epidemiology and Infection*, 136(7) :866–75, 2008.
- [150] Fleming DM, Zambon M, Bartelds AI, and de Jong JC. The duration and magnitude of influenza epidemics : a study of surveillance data from sentinel general practices in england, wales and the netherlands. *European Journal of Epidemiology*, 15(5) :467–73, 1999.
- [151] te Beest DE, van Boven M, Hooiveld M, van den Dool C, and Wallinga J. Driving factors of influenza transmission in the netherlands. *American Journal of Epidemiology*, 178(9) :1469–77, 2013.
- [152] Cauchemez S, Valleron AJ, Boëlle PY, Flahault A, and Ferguson NM. Estimating the impact of school closure on influenza transmission from sentinel data. *Nature*, 452(7188) :750–4, 2008.
- [153] Lowen AC, Mubareka S, Steel J, and Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathogens*, 3(10) :1470–6, 2007.
- [154] Shaman J and Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(9) :3243–8, 2009.
- [155] Lipsitch M and Viboud C. Influenza seasonality : lifting the fog. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(10) :3645–6, 2009.
- [156] van Hoek AJ and Miller E. Editorial commentary : seasonal changes in pneumococcal disease—still much of an enigma. *Clinical Infectious Diseases*, 58(2) :195–6, 2014.
- [157] Toschke AM, Arenz S, von Kries R, Puppe W, Weigl JAI *et al.* No temporal association between influenza outbreaks and invasive pneumococcal infections. *Archives of Disease in Childhood*, 93(3) :218–20, 2008.

- [158] Turbelin C, Souty C, Pelat C, Hanslik T, Sarazin M *et al.* Age distribution of influenza like illness cases during post-pandemic A(H3N2) : comparison with the twelve previous seasons, in France. *PLoS One*, 8(6) :e65919, 2013.
- [159] Costagliola D, Flahault A, Galinec D, Garnerin P, Menares J *et al.* A routine tool for detection and assessment of epidemics of influenza-like syndromes in france. *American Journal of Public Health*, 81(1) :97–9, 1991.
- [160] Lemaitre M, Carrat F, Rey G, Miller M, Simonsen L *et al.* Mortality burden of the 2009 A/H1N1 influenza pandemic in France : comparison to seasonal influenza and the A/H3N2 pandemic. *PLoS ONE*, 7(9) :e45051, 2012.
- [161] Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, and Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in france, 2001-2006. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles*, 13(35), 2008.
- [162] Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C *et al.* Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in france, 2001-2012. *Vaccine*, 33(2) :359–66, 2015.
- [163] Pinheiro JC and Bates DM. *Mixed-effects models in S and S-PLUS*. Springer, 2000.
- [164] Pinheiro J, Bates D, DebRoy S, Sarkar D, and R Core Team. *nlme : Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*, 2016. R package version 3.1-128.
- [165] Alari A, Chaussade H, Domenech De Cellès M, Le Foulher L, Varon E *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in france between 2001 and 2014 : a time series analysis. *BMC Medicine*, 14(1) :211, 2016.
- [166] Domenech de Cellès M, Pons-Salort M, Varon E, Vibet MA, Ligier C *et al.* Interaction of vaccination and reduction of antibiotic use drives unexpected increase of pneumococcal meningitis. *Scientific Reports*, 5 :11293, 2015.
- [167] Tvedebrink T, Lundbye-Christensen S, Thomsen RW, Dethlefsen C, and Schønheyder HC. Seasonal changes in climatic parameters and their relationship with the incidence of pneumococcal bacteraemia in denmark. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(12) :1183–6, 2008.
- [168] Feigin RD, San Joaquin VH, Haymond MW, and Wyatt RG. Daily periodicity of susceptibility of mice to pneumococcal infection. *Nature*, 224(5217) :379–80, 1969.
- [169] Shackelford PG and Feigin RD. Periodicity of susceptibility to pneumococcal infection : influence of light and adrenocortical secretions. *Science*, 182(4109) :285–7, 1973.
- [170] Wongwiwat M, Sukapanit S, Triyanond C, and Sawyer WD. Circadian rhythm of the resistance of mice to acute pneumococcal infection. *Infection and Immunity*, 5(4) :442–8, 1972.
- [171] Dagan R, Engelhard D, Piccard E, and Englehard D [corrected to Engelhard D. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in israel. the israeli pediatric bacteremia and meningitis group. *JAMA*, 268(23) :3328–32, 1992.
- [172] Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R *et al.* Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in finland. *JAMA*, 268(23) :3323–7, 1992.
- [173] Walter ND, Taylor TH Jr, Dowell SF, Mathis S, Moore MR *et al.* Holiday spikes in pneumococcal disease among older adults. *The New England Journal of Medicine*, 361(26) :2584–5, 2009.

- [174] Lina B, Valette M, Foray S, Luciani J, Stagnara J *et al.* Surveillance of community-acquired viral infections due to respiratory viruses in rhone-alpes (france) during winter 1994 to 1995. *Journal of Clinical Microbiology*, 34(12) :3007–11, 1996.
- [175] Zambon MC, Stockton JD, Clewley JP, and Fleming DM. Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness : an observational study. *Lancet*, 358(9291) :1410–6, 2001.
- [176] Shrestha S, Foxman B, Berus J, van Panhuis WG, Steiner C *et al.* The role of influenza in the epidemiology of pneumonia. *Scientific Reports*, 5 :15314, 2015.
- [177] Souty C, Blanchon T, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D, Behillil S *et al.* Early estimates of 2014/15 seasonal influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-like illness in general practice using the screening method in France. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(7) :1621–5, 2015.
- [178] Weinberger DM, Klugman KP, Steiner Ca, Simonsen L, and Viboud C. Association between Respiratory Syncytial Virus Activity and Pneumococcal Disease in Infants : A Time Series Analysis of US Hospitalization Data. *PLoS Medicine*, 12(1) :e1001776, 2015.
- [179] Gilca R, De Serres G, Skowronski D, Boivin G, and Buckeridge DL. The need for validation of statistical methods for estimating respiratory virus-attributable hospitalization. *American Journal of Epidemiology*, 170(7) :925–36, 2009.
- [180] Wikramaratna PS, Kucharski A, Gupta S, Andreasen V, McLean AR *et al.* Five challenges in modelling interacting strain dynamics. *Epidemics*, 10 :31–34, 2015.
- [181] Spicknall IH, Foxman B, Marrs CF, and Eisenberg JNS. A Modeling Framework for the Evolution and Spread of Antibiotic Resistance : Literature Review and Model Categorization. *American Journal of Epidemiology*, 178(14) :508–520, 2013.

Titre : Modélisation mathématique des interactions entre pathogènes chez l'hôte humain – Application aux virus de la grippe et au pneumocoque

Mots clés : interactions, modélisation, épidémiologie, grippe, pneumocoque, statistiques

Résumé : De nombreux pathogènes sont soupçonnés d'interagir entre eux lorsqu'ils circulent dans les populations humaines. L'effet de ces interactions entre pathogènes peut être synergique ou antagoniste. Les avancées technologiques récentes en microbiologie ont favorisé la multiplication des études sur les interactions entre pathogènes chez l'hôte humain, notamment au sein des voies respiratoires. En effet, ces interactions peuvent jouer un rôle dans la dynamique de transmission des pathogènes concernés et avoir un impact conséquent sur la santé publique. Néanmoins, hormis certains systèmes plus souvent étudiés comme l'interaction entre la grippe et le pneumocoque pour laquelle des hypothèses mécanistiques spécifiques ont été suggérées, les connaissances concernant les mécanismes biologiques à l'origine de ces interactions restent limitées. De ce fait, un nouveau champ d'étude se développe soulevant de nombreuses questions. Du point de vue de la modélisation épidémiologique, il est nécessaire de répondre aux questions suivantes : comment formaliser les mécanismes sous-jacents à ces interactions dans des modèles mathématiques ? Quelles sont les conséquences de ces interactions sur la dynamique des infections dans les populations ? Dans quelles conditions et avec quelles méthodes les détecter à partir de données écologiques d'incidence, telles que celles rapportées par les systèmes de surveillance ? L'objectif du présent travail de thèse est de répondre à ces questions à partir de méthodes de modélisation statistique et mathématique, en travaillant spécifiquement sur les interactions entre grippe et pneumocoque. Bien que peu utilisée dans ce contexte, la modélisation mathématique permet une approche globale de ces phénomènes car elle formalise le lien entre l'échelle individuelle où ils se produisent et l'échelle de la population à laquelle ils peuvent être détectés. Dans un premier temps, j'ai conçu et développé un nouveau modèle agent afin de simuler la propagation simultanée de deux pathogènes en interaction dans une population humaine. Ce modèle a permis d'étudier au niveau populationnel les conséquences des phénomènes complexes liés à ces interactions, formalisées au niveau individuel. Notamment, j'ai montré que différentes hypothèses sur les mécanismes d'interaction entre la grippe et le pneumocoque conduisaient à des dynamiques d'incidence spécifiques. Dans un second temps, j'ai simulé à partir du modèle agent précédent des données similaires à des données de surveillance, pour lesquelles les mécanismes d'interaction et leur intensité étaient contrôlés. Les méthodes statistiques et mathématiques classiquement employées dans la littérature ont été appliquées à ces données. Les résultats ont montré leur capacité à identifier des associations entre pathogènes à partir d'un certain seuil, variable selon les méthodes et les mécanismes d'interaction. Enfin, dans le cadre d'une collaboration avec le CNRP et Santé Publique France, nous avons proposé une nouvelle méthode d'analyse des interactions entre pathogènes à partir de séries temporelles, basée sur l'étude de leur saisonnalité. Cette méthode a permis d'identifier une association faible dans les données françaises de syndromes grippaux et infections invasives à pneumocoque sur la période 2000-2014. Ainsi, les résultats et développements issus de ce travail de thèse permettent, par une approche de modélisation mathématique, une meilleure compréhension de l'impact des interactions au sein de l'hôte sur la dynamique d'incidence au niveau populationnel. Du fait du grand nombre de facteurs impliqués (pathogènes, hôte, environnement), la co-circulation de pathogènes en interaction dans une population est un système complexe que la modélisation est particulièrement apte à appréhender. Une meilleure compréhension de ces phénomènes est un enjeu capital pour le futur, notamment quant au développement de mesures de santé publique globales visant à réduire le fardeau des maladies infectieuses.

Title: Mathematical modelling of between-pathogen interactions in the human host - Application to the influenza viruses and pneumococcus

Keywords: interactions, modelling, epidemiology, influenza, pneumococcus, statistics

Abstract: Several pathogens have been suggested to interact with each other while circulating within human populations. These between-pathogen interactions may be synergistic, when one pathogen favours another, or antagonistic when one pathogen is detrimental to the other. Recent technological developments in the field of microbiology have created new opportunities for studying between-pathogen interactions within the human host, and particularly in the respiratory tract. These interactions may have dramatic consequences on the transmission dynamics of the implicated pathogens, and consequent public health impacts. However, despite some mechanistic hypotheses having been formulated, especially for the well-studied influenza-pneumococcus system, the underlying biological mechanisms are still poorly understood. This developing field raises numerous questions. From an epidemiological modelling perspective, how should these interaction mechanisms be formalized into models? How do these interactions impact the transmission dynamics and burden of the involved pathogens? Under which conditions, and with which methods can interactions be detected from ecological incidence data, classically reported from surveillance systems? The aim of this thesis is to address these questions using statistical and mathematical modelling tools, with a specific focus on the interaction between influenza and pneumococcus. While mathematical models have scarcely been used to address between-pathogen interactions, they are powerful tools that allow for a global approach by precisely formalizing the interactions at the individual scale and linking them to the population scale at which data are collected and phenomena observed. First, I conceived and developed a new agent-based model which simulates the co-circulation of two interacting pathogens in a human population. This model specifically formalizes between-pathogen interactions at the individual level, resulting in global dynamics at the population level. Notably, I demonstrated that different hypotheses regarding interaction mechanisms between influenza and pneumococcus lead to specific incidence dynamics and interaction burdens. Second, in order to construct *in silico* data mimicking surveillance data, I simulated a large number of interaction scenarios from the previous agent-based model. These simulated datasets were analysed using a variety of statistical and mathematical methods classically applied in between-pathogen association studies. Results showed that all methods consistently detected between-pathogen associations as long as the simulated interaction strength remained above a threshold, which varied according to the method and the simulated interaction mechanism. Lastly, collaborating with the National Center for Pneumococcal Reference and Santé Publique France, we developed a new method to analyse between-pathogen interactions from incidence time series, based on the analysis of their seasonality patterns. By applying this method to French data of influenza-like illnesses and invasive pneumococcal diseases over the 2000-2014 period, we identified a small association, consistent with previous studies. The mathematical models developed and results presented in this thesis provide new understanding of the impact of between-pathogen interactions at the population level and the efficiency of available methods to assess them. Because the co-circulation of pathogens in populations is a complex system involving a large number of factors related to the pathogens, the host, and the environment, the development of mathematical models will be critical in the future. A better comprehension of these phenomena is of major importance as it may lead to new opportunities to reduce the public health burden of infectious diseases.

