



HAL
open science

Modélisation statistique et mathématique des dynamiques de résistance aux antibiotiques chez des espèces bactériennes d'importance clinique à l'échelle mondiale : étude de l'hétérogénéité spatio-temporelle

Eve Rahbé

► **To cite this version:**

Eve Rahbé. Modélisation statistique et mathématique des dynamiques de résistance aux antibiotiques chez des espèces bactériennes d'importance clinique à l'échelle mondiale : étude de l'hétérogénéité spatio-temporelle. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2024. Français. NNT : 2024UPASR005 . tel-04629935

HAL Id: tel-04629935

<https://theses.hal.science/tel-04629935>

Submitted on 1 Jul 2024

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.

Modélisation statistique et mathématique des
dynamiques de résistance aux antibiotiques
chez des espèces bactériennes d'importance
clinique à l'échelle mondiale : étude de
l'hétérogénéité spatio-temporelle

*Statistical and mathematical modeling of worldwide antibiotic resistance
dynamics in clinically important bacterial species: study of spatio-
temporal heterogeneity*

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay

École doctorale n° 570 : santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Biostatistiques et data sciences
Graduate School : Santé Publique.
Réfèrent : Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines.

Thèse préparée dans l'unité de recherche **CESP** (Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm)
sous la direction de **Lulla OPATOWSKI**, Professeure des universités, sous la co-
direction de **Philippe GLASER**, Professeur

Thèse soutenue à Paris, le 26 avril 2024, par

Eve RAHBÉ

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Laurence ARMAND-LEFEVRE PU-PH, Université Paris-Cité	Présidente
Florence DEBARRE DR, CNRS, Sorbonne Université	Rapportrice & Examinatrice
Thomas VAN BOECKEL <i>Assistant Professor</i> , ETH Zürich	Rapporteur & Examinateur
François BLANQUART CR, Sorbonne Université	Examinateur
Claire JANOIR PU, Université Paris-Saclay	Examinatrice



Modélisation statistique et mathématique des dynamiques de résistance aux antibiotiques chez des espèces bactériennes d'importance clinique à l'échelle mondiale : étude de l'hétérogénéité spatio-temporelle

Statistical and mathematical modeling of worldwide antibiotic resistance dynamics in clinically important bacterial species: study of spatio-temporal heterogeneity

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay

École doctorale n° 570 : santé publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : Biostatistiques et data sciences

Graduate School : Santé Publique. Référent : Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines.

Thèse soutenue à Paris, le 26 avril 2024, par

Eve RAHBÉ

COMPOSITION DU JURY

Laurence ARMAND-LEFEVRE PU-PH, Université Paris-Cité	Présidente
Florence DEBARRE DR, CNRS, Sorbonne Université	Rapporteuse & Examinatrice
Thomas VAN BOECKEL Assistant Professor, ETH Zürich	Rapporteur & Examineur
François BLANQUART CR, Sorbonne Université	Examineur
Claire JANOIR PU, Université Paris-Saclay	Examinatrice
Lulla OPATOWSKI PU, Université Paris-Saclay	Directrice de thèse
Philippe GLASER Pr, Institut Pasteur	Co-directeur de thèse

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier sincèrement le jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Merci à Thomas Van Boeckel et Florence Débarre d'avoir accepté d'en être les rapporteurs ainsi qu'à Laurence Armand-Lefevre, François Blanquart et Claire Janoir d'avoir accepté de faire partie du jury.

Merci également à l'École Doctorale de Santé Publique pour le suivi de cette thèse, ainsi qu'à Florence Menegaux, Lucie Penda et Emilie Deneuille pour l'aide précieuse dans toutes les démarches.

Je tiens ensuite à remercier chaleureusement ma directrice et mon directeur de thèse, Lulla Opatowski et Philippe Glaser. Je tiens à commencer en disant que vous êtes sans conteste le yin et le yang de la direction de thèse. Tant dans vos expertises que dans vos façons de travailler, j'ai profité de votre belle complémentarité. Ensemble, on est allés toujours plus loin, toujours plus haut, toujours plus fort (Fort Boyard). Lulla, merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler et d'apprendre à tes côtés. Merci pour ton soutien tout au long de cette thèse, d'avoir cru en moi et de m'avoir poussé à me dépasser. Surtout, merci de fédérer autour de toi des gens incroyables, c'est vraiment un bonheur de travailler dans ton équipe. Philippe, merci également pour ton soutien inconditionnel lors de cette thèse, surtout dans ces derniers moments difficiles d'écriture. J'ai énormément appris à tes côtés, et merci pour toutes ces discussions passionnantes sur *E. coli* et les mystères de l'évolution bactérienne.

Je tiens à remercier Didier Guillemot de m'avoir accueilli dans cette belle équipe EMEA. Merci également à Laurence Watier et Bich-Tram Huynh. Bich-Tram, je garde de chaleureux souvenirs de ces beaux moments passés à Lisbonne ensemble, à l'ECCMID.

Aux djeuns comme on dit, le plus grand merci de tout les temps. Cette thèse n'existerait sans doute pas sans vous. Merci à la team du début : Mélanie, Lison, David. C'était le COVID, c'était dur !! Mais malgré ces heures sombres, vous avez su créer un environnement chaleureux pour une petite nouvelle doctorante qui débarquait. J'en suis très reconnaissante ! Merci à la team de la fin (même si ce n'est jamais la fin) : Alexandre (vive la caféine, le cyclisme et Jean-Michmich), Anne-Lise (merci pour tes conseils de clinicienne en microbiologie, et vive les plasmides et les BLSE !), Camille S (merci pour ton énergie qui fait du bien), Fanny (coach de vie et coach sportive), Lucie (camarde de bureau partie trop tôt, merci pour ta bretonnie et les discussions féministes), Maria (la meilleure critique ciné de Paris 15), Quentin (merci de m'avoir rendu riche, et d'être un grand scientifique et un grand humain), Thomas (vive les post-its qui remontent le moral ! Tu serais pas sagittaire par hasard ?), Marie (pour ta douceur), et à tous

les autres, George, Aurélie, Bérénice, Julien, Nathanael, Ajmal, Anna, Flora, Laure, et Antoine. Enfin, merci à la team de toujours : Aleksandra, Camille F, Salam, Sophie et Wilfried. Vraiment, je me sens chanceuse d'avoir croisé votre route, vous êtes des humains incroyables et des scientifiques de talent. Merci pour les beaux moments passés ensemble, au bar, devant un jeu de société, autour d'un ramen, au salon de l'agriculture, à Lisbonne, à Wimereux, à Bologne, à St-Rémy-en-Chartreuse, et surtout dans le 15^{ème}. Merci pour les rires et les complaints tard le soir, qui aident à tenir.

Je remercie tout particulièrement Camille F, Camille S, Maria et Sophie pour leurs relectures de certains chapitres de cette thèse. Merci d'avoir pris ce temps ; cela m'a considérablement aidé.

Merci à l'équipe Mesures du CNAM, Paul, Hanifa et Laura Témime. C'était chouette de vous avoir connu, tant scientifiquement qu'humainement. Merci également à Arnaud Fontanet, de m'avoir fait découvrir et aimer l'épidémiologie (en temps de pandémie, qui plus est).

Merci à tous les doctorants de l'Institut Pasteur avec qui j'ai ri et passé de beaux moments, Simon, Lucia, Thomas, Charlotte et Andrew. Tout particulièrement, un grand merci à Maylis, qui m'a donné envie de faire une thèse à Pasteur, et avec qui j'ai passé des moments mémorables, de COVID-TELE aux réunions avec tu-sais-qui, et même encore aujourd'hui à EMEA !

Matthieu Sourdeval, merci de m'avoir fait partager les joies de l'enseignement à l'UVSQ. Quel plaisir ce fut ! J'ai trouvé l'expérience très gratifiante, surtout à tes côtés. Je remercie également Florise Pagès, de l'association F93, et Nora Duprat pour le projet de vulgarisation scientifique « Ceci est un germe » auprès du collège Albert Camus de Rosny-Sous-Bois. On a tout de même réussi à concevoir des GIFs visuels et audio très design de l'infection d'une bactérie par un phage à des collégiens de 3^{ème}, quelle aventure !

Not to forget the ones that gave me the spark. Thanks to Michael, and the whole Baym lab: Sian, Natalia, Anurag, Karel, Cristina, Victoria, and Mische. Thank you for being such incredible human beings and scientists, and for showing me that research is fun! A big thank to Mélanie Blokesch and Natalia Drebes Dorr, who first made me want to study the many curiosities of the bacterial world.

Enfin à mes ami.e.s, mes amours.

D'abord un grand merci à mes sœurs, qui m'inspirent tous les jours de cette belle vie. Ma team Girls de l'EPFL, que des meufs sûres et ultra intelligentes : ma Lulu, ma Doudou, la team de Boston, Alena, Léa, Lou-Ana (c'était si bien), mes alsaciennes, Elise et Laure, la plus drôle (Maelle

of course), la plus sportive (Vero), et les plus suisses (Chris, la vaudoise, Sarah la ricaine, Jade et Charlotte les franco-genevoises). Un merci tout particulier aux plus belles suissesses de Paname, Faust, Emma et Marion. Merci pour votre amitié et votre soutien dans ces derniers moments difficiles, à travers des memes, des GIFs, un hammam et du houmous. Quoi de plus pour être heureuse ? Mon Ellon, mon racoon, merci aussi d'être là, j'attends toujours les dix chiffres en arabe.

Merci également à la team CSI de Paris, Jeanne, Elise, et bien sûr ma petite section hispano à moi, Zyan et Méla !! Zyan, quel bonheur de t'avoir comme amie depuis toutes ces années, je suis heureuse de m'être retrouvée à Paris à tes côtés. Ana, je pense fort à toi aussi !

Merci à Aurélie, qui m'a accompagné dans des activités salvatrices pour ma santé mentale lors de cette thèse : vive les sports de combat, et merci de m'avoir embarqué à La Halte pour ces cours de français. Quelle belle aventure humaine ! Je pense notamment fort à Mohammed et Hamid.

Merci à la colloc' du Bouloi, sous toutes ses formes : Ale, Sandro, Emma, Marion, Paul et Antoine. Ce petit cocon de bonheur m'a réellement permis d'affronter cette thèse de manière sereine. Merci aux potos de Paname qui m'ont fait vivre également de beaux moments, JJ et JP.

Pour ma petite famille. Merci à ma maman, à mon papa, et à mon frère, que j'aime si fort. Merci pour votre amour, et de m'avoir appris à être curieuse et attentionnée. La scientifique et l'humaine que je suis vous doit tout ! Une mention spéciale pour les beaux moments de répit que j'ai passé avec vous pendant cette thèse, de Villeurbanne à Dakar.

Last but not least, Antoine. Sans toi, cette thèse n'existerait pas. Tu m'as accompagné dans les beaux et les moins beaux moments de ce doctorat, et surtout dans ce marathon final de l'écriture. Merci pour tes petits plats, ton soutien inconditionnel, les soirées au cinéma avec du popcorn sucré et salé, les bricolages aux quatre coins de la France, les voyages à vélo, et merci tout simplement pour notre amour. A plus dans le bus ?

Production scientifique.

Articles publiés, soumis ou en préparation durant la thèse.

Eve Rahbe, Laurence Watier, Didier Guillemot, Philippe Glaser, Lulla Opatowski. *Determinants of worldwide antibiotic resistance dynamics across drug-bacterium pairs: a multivariable spatial-temporal analysis using ATLAS*. The Lancet Planetary Health, Juillet **2023**. DOI [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00127-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00127-4) (**publié**)

Eve Rahbe, Philippe Glaser, Lulla Opatowski. *Modeling the transmission of antibiotic-resistant Enterobacterales in the community: a systematic review*. Janvier **2024** (**soumis**)

Eve Rahbe, Eugenio Valdano, David RM Smith, Simon Cauchemez, Philippe Glaser, Lulla Opatowski. *A data-driven multi-country mathematical model of antibiotic-resistant Escherichia coli transmission to explore worldwide emergence spread at the populational level*. (**en préparation**)

Eve Rahbe, Aleksandra Kovacevic, Lulla Opatowski, Quentin Leclerc. *Investigating the feasibility and potential of combining industry AMR monitoring systems: a comparison with WHO GLASS*. Mars **2024** (**soumis**)

Aleksandra Kovacevic, David RM Smith, **Eve Rahbe**, Sophie Novelli, Paul Henriot, Emmanuelle Varon, Robert Cohen, Corinne Levy, Laura Temime, Lulla Opatowski. *Revealing the drivers of antibiotic resistance trends in Streptococcus pneumoniae amidst the 2020 COVID-19 pandemic: Insights from mathematical modeling*. eLife, Mars **2024**. DOI <https://elifesciences.org/articles/85701> (**publié**)

Conférences scientifiques.

Communications orales

Worldwide antibiotic resistance dynamics: how different is it from one drug-bug pair to another? Conférence Epidemics 8th, International Conference on Infectious Disease Dynamics – distanciel, Décembre **2021**

Worldwide antibiotic resistance dynamics: how different is it from one drug-bug pair to another? Symposium Institut Pasteur/Université Paris Cité « Antibiorésistance » – Paris, Janvier **2022**

Modeling worldwide spread of emergent antibiotic resistance: results for the bacteria E. coli using surveillance data. Journée de l'Action Coordonnée ANRS MIE « Modélisation des Maladies Infectieuses » – Paris, Octobre **2023**

Communications affichées

Worldwide antibiotic resistance dynamics: how different is it from one drug-bug pair to another? Conférence ECCMID 32th, European Conference of Clinical Microbiology and Infectious Disease – Lisbonne, Portugal, Avril **2022**

A data-driven multi-country mathematical model of antibiotic resistant Escherichia coli transmission to explore worldwide emergence spread at the populational level. Journée de l'Action Coordonnée ANRS MIE « Modélisation des Maladies Infectieuses » – Bordeaux, Octobre **2022**

A data-driven multi-country mathematical model of antibiotic resistant Escherichia coli transmission to explore worldwide emergence spread at the populational level. Conférence Epidemics 9th, International Conference on Infectious Disease Dynamics – Bologne, Italie, Décembre **2023**

Table des matières.

Liste des figures.....	14
Liste des tableaux.....	17
Abréviations.....	18
Résumé.....	19
CHAPITRE 1.....	21
LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES : UN PHÉNOMÈNE MULTI-ÉCHELLES ET UN PROBLÈME DE SANTÉ MONDIALE.....	21
1. La résistance aux antibiotiques : définitions, fardeau et conséquences.....	23
a. Les bactéries et infections bactériennes.....	23
b. Les antibiotiques.....	26
c. La résistance bactérienne aux antibiotiques.....	30
d. Bactéries résistantes aux antibiotiques préoccupantes pour la santé publique.....	34
e. Conséquences de la résistance aux antibiotiques sur la santé et le soin.....	38
2. Les différentes échelles de l'émergence et de la dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques.....	40
a. L'échelle microscopique.....	41
b. L'échelle de l'hôte.....	44
c. L'échelle de la population.....	47
3. Surveillance mondiale de la résistance aux antibiotiques et de la consommation d'antibiotiques.....	53
a. Tester et détecter la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	53
b. Surveillance de la résistance aux antibiotiques.....	56
c. Suivi de la consommation d'antibiotiques en santé humaine et animale.....	61
CHAPITRE 2.....	68
CONTRIBUTION DES MODÈLES A L'ÉTUDE DES FACTEURS FAVORISANT L'ÉMERGENCE ET LA DISSÉMINATION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES À L'ÉCHELLE POPULATIONNELLE.....	68
1. Modélisation statistique : étude écologique de l'association entre la résistance aux antibiotiques et divers facteurs spatio-temporels.....	68
a. Type de données analysées et études écologiques.....	68

b.	Modèles de régression linéaire généralisés à effets mixtes.....	69
c.	Lien écologique entre divers facteurs et résistance bactérienne aux antibiotiques à l'échelle populationnelle.....	73
2.	Modélisation mathématique : étude dynamique des mécanismes favorisant la sélection et la transmission de bactéries résistantes entre hôtes.....	77
a.	Modèles mathématiques en épidémiologie des maladies infectieuses.....	77
b.	Modèles épidémiologiques en métapopulation.....	82
c.	Spécificité des modèles mathématiques portant sur la sélection et la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques.....	83
CHAPITRE 3.....		87
QUESTIONS SCIENTIFIQUES ET OBJECTIFS DE LA THÈSE.....		87
CHAPITRE 4.....		89
LA BASE DE DONNÉES ATLAS : DES DONNÉES LONGITUDINALES SUR TOUS LES CONTINENTS.....		89
1.	Description de la base ATLAS et sélection des données.....	89
a.	Description générale du programme ATLAS.....	89
b.	Données associées à la résistance aux antibiotiques rapportées dans la base ATLAS.	92
c.	Protocole de sélection des données pour les analyses de la thèse.....	92
d.	Métadonnées associées.....	99
2.	Comparaison de la base de données ATLAS avec d'autres bases de données issues de la surveillance mondiale de la résistance aux antibiotiques.....	101
a.	État de l'art.....	101
b.	Comparaison des données issues de ATLAS et de EARS-Net : analyse longitudinale par combinaison bactérie-antibiotique.....	103
c.	Comparaison des données issues de ATLAS et de GLASS : analyse pour une année par combinaison bactérie-antibiotique.....	134
CHAPITRE 5.....		139
DYNAMIQUES MONDIALES DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ET FACTEURS ASSOCIÉS SELON LES COMBINAISONS BACTÉRIE-ANTIBIOTIQUE PRIORITAIRES.....		139
1.	Introduction.....	139
2.	Matériel et méthodes.....	141
a.	Données de résistance aux antibiotiques.....	141

b.	Facteurs mécanistes investigués et données associées.....	142
c.	Analyses statistiques.....	147
d.	Analyses de sensibilité.....	151
3.	Résultats.....	153
a.	Analyse descriptive des données de résistance aux antibiotiques.....	153
b.	Effets fixes estimés par le modèle.....	159
c.	Effets aléatoires estimés par le modèle.....	163
d.	Analyses de sensibilité.....	164
4.	Discussion.....	166
a.	Résultats principaux de l'étude.....	166
b.	Forces et limites.....	170
c.	Conclusion.....	172
5.	Valorisation du travail de thèse.....	172
CHAPITRE 6.....		173
LA TRANSMISSION DES ENTEROBACTERALES RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES EN COMMUNAUTÉ : REVUE SYSTÉMATIQUE DES MODÈLES MÉCANISTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EXISTANTS.....		173
1.	Introduction.....	173
2.	Méthodes.....	175
3.	Résultats.....	177
a.	Études de modélisation sélectionnées.....	177
b.	Caractéristiques des modèles.....	180
c.	Hypothèses biologiques prises en compte.....	180
d.	Principaux résultats des études.....	183
e.	Types de données utilisés pour l'inférence.....	188
4.	Discussion.....	191
a.	Principaux résultats de la revue systématique.....	191
b.	Conclusions.....	196
5.	Valorisation du travail de thèse.....	198
CHAPITRE 7.....		199

MODÉLISATION MÉCANISTE SPATIO-TEMPORELLE DE LA DYNAMIQUE DE TRANSMISSION DES <i>E. COLI</i> PRODUCTRICES DE BLSE A L'ÉCHELLE MONDIALE.....	199
1. Introduction.....	199
2. Matériel et méthodes.....	201
a. Description du modèle général.....	201
b. Formalisation mathématique.....	206
c. Paramétrisation du modèle.....	208
d. Source et description des données utilisées pour la calibration des paramètres...211	
e. Inférence et comparaison de modèles pour la calibration des paramètres.212	
f. Analyses de sensibilité multivariées.....	216
3. Résultats.....	218
a. Synthèse des données.....	218
b. Résultats de l'inférence.....	226
c. Calibration du modèle sélectionné aux données mondiales.....	229
d. Analyses de sensibilité multivariées.....	234
4. Discussion.....	243
a. Résultats principaux de l'étude.....	243
b. Forces et limites.....	248
c. Conclusion.....	251
CHAPITRE 8.....	252
ÉTUDE DE SIMULATION DE LA DISSEMINATION DE CLONES HYPOTHÉTIQUES DE <i>E. COLI</i> RESISTANTES AUX CARBAPÉNÈMES A L'ÉCHELLE MONDIALE.....	252
1. Introduction.....	252
2. Matériel et méthodes.....	254
a. Modèle de simulation.....	254
b. Initialisation.....	255
c. Consommation d'antibiotiques : les carbapénèmes.....	255
d. Scénarios de clones émergents.....	256
e. Données de <i>E. coli</i> résistantes aux carbapénèmes issues de la base ATLAS.....	257
f. Application web.....	257
3. Résultats.....	258

a.	Synthèse des données de consommation de carbapénèmes.....	258
b.	Résultats des études de simulation.....	260
c.	Analyse des tendances de <i>E. coli</i> résistantes aux carbapénèmes.....	269
4.	Discussion.....	271
a.	Résultats principaux de l'étude.....	271
b.	Forces et limites.....	273
c.	Conclusion.....	273
5.	Valorisation du travail de thèse.....	274
CHAPITRE 9.....		275
DISCUSSION ET PERSPECTIVES DES TRAVAUX DE THÈSE.....		275
1.	Principaux résultats et contributions de la thèse.....	275
a.	Compréhension épidémiologique par combinaison bactérie-antibiotique.....	275
b.	Facteurs associés aux dynamiques mondiales de <i>E. coli</i> résistantes aux antibiotiques endémiques.....	276
c.	Dissémination planétaire de bactéries résistantes aux antibiotiques émergentes.....	278
d.	Des mesures de contrôle adaptées selon la résistance bactérienne aux antibiotiques.....	279
2.	Perspectives pour la modélisation épidémiologique de la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques.....	281
a.	Données génomiques et apport à la compréhension des chaînes de transmission.....	281
b.	Une diversité de données pour l'étude des risques individuels d'acquisition.....	282
c.	Perspectives « Une Seule Santé ».....	284
d.	Perspectives de modélisation à l'échelle mondiale.....	285
3.	Conclusions.....	286
Annexes.....		287
Bibliographie.....		338

Liste des figures.

Figure 1. Les 10 premières causes de décès en 2019, selon l'OMS (en milliers de morts).....	22
Figure 2. Cibles bactériennes de certaines classes d'antibiotiques.	29
Figure 3. Principaux mécanismes moléculaires de résistance bactérienne aux antibiotiques.	34
Figure 4. Fraction attribuable des décès attribuables à la résistance aux antibiotiques pour les six espèces bactériennes principales, par région du monde en 2019.	38
Figure 5. Échelles schématisées d'études de l'émergence et de la dissémination de la résistance aux antibiotiques, et un exemple de question scientifique à chaque échelle.	40
Figure 6. Mécanismes favorisant l'infection par des bactéries résistantes aux antibiotiques à la suite d'un traitement antibiotique, au sein du microbiote humain.....	47
Figure 7. Moteurs de l'émergence et de la dissémination de la résistance bactérienne aux antibiotiques en population, à travers les perspectives de santé humaine, de santé des écosystèmes (« Une seule santé ») et de santé mondiale.	52
Figure 8. Méthodes pour tester et détecter la résistance bactérienne aux antibiotiques.	55
Figure 9. Distribution géographique des taux de résistance aux antibiotiques parmi les infections invasives en Europe en 2022, pour trois combinaisons bactéries-antibiotiques.	59
Figure 10. Évolution temporelle des taux de résistance aux antibiotiques annuels de 2000 à 2022 pour la Norvège et la Bulgarie, pour les E. coli résistantes aux céphalosporines de troisième génération.....	60
Figure 11. Évolution de la consommation annuelle mondiale d'antibiotiques, sur la période 2000-2015, par classes d'antibiotiques les plus vendues et par niveau de revenus.....	64
Figure 12. Évolution de la consommation annuelle mondiale d'antibiotiques, sur la période 2000-2015, par classes d'antibiotiques de dernier recours et par niveau de revenus.....	65
Figure 13. Données issues d'une distribution de Poisson versus données issues d'une distribution Binomiale Négative.	71
Figure 14. Schéma de la distribution des effets aléatoires sur l'ordonnée à l'origine (u_{i0}) ou sur la pente (u_{i1}) d'un modèle linéaire.	73
Figure 15. Structures et équations de deux modèles mathématiques déterministes à compartiments, fréquemment utilisés en épidémiologie des maladies infectieuses.....	79
Figure 16. Dynamiques des populations pour deux modèles épidémiologiques, SIR et SC.....	80
Figure 17. Structure et dynamiques d'un modèle compartimental déterministe de transmission 2 souches pour l'évolution de la résistance aux antibiotiques.	85
Figure 18. Données étudiées dans ce travail de thèse, issues de la base ATLAS.	98
Figure 19. Description des patients et des prélèvements dont sont issus les souches bactériennes sélectionnées dans cette thèse.....	100
Figure 20. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : FR-Ec.	108
Figure 21. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : APR-Ec.....	110
Figure 22. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : 3GCR-Ec.....	112
Figure 23. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : FR-Kp.....	114
Figure 24. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : 3GCR-Kp.....	116
Figure 25. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : CR-Kp.	118

Figure 26. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : FR-Pa.....	120
Figure 27. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : CR-Pa.....	122
Figure 28. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : FR-Ab.....	124
Figure 29. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : CR-Ab.....	126
Figure 30. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : VR-E.....	128
Figure 31. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : PR-Sp.....	130
Figure 32. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : MLR-Sp.....	132
Figure 33. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : MR-Sa.....	133
Figure 34. Comparaison des proportions de résistance pour l'année 2019 entre ATLAS et GLASS, pour plusieurs combinaisons bactéries-antibiotiques d'intérêt.....	137
Figure 35. Organigramme et corrélogramme pour la sélection des variables explicatives.....	150
Figure 36. Distribution des valeurs de CMI pour 2006, 2012 et 2019, par combinaison bactérie-antibiotique.....	155
Figure 37. Répartition mondiale des proportions de résistance aux antibiotiques en 2019, ATLAS.....	157
Figure 38. Tendances temporelles de la résistance aux antibiotiques (2006-2019) par pays et combinaison bactérie-antibiotique.....	159
Figure 39. Distribution des effets aléatoire sur les pays des modèles multivariés finaux, par combinaison bactérie-antibiotique.....	164
Figure 40. Diagramme de flux PRISMA.....	177
Figure 41. Hypothèses des modèles mathématiques concernant la transmission bactérienne inter-humaine, le portage et l'infection bactériens, et les impacts de l'utilisation d'antibiotiques sur la sélection de la résistance.....	182
Figure 42. Cadre conceptuel pour la modélisation de la transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques en population humaine : connaissances et données manquantes.....	197
Figure 43. Les trois strates du modèle.....	201
Figure 44. Description du modèle de transmission des E. coli résistantes aux antibiotiques à l'échelle mondiale.....	205
Figure 45. Matrice de mobilité Δ représentant les proportions du nombre journalier de voyageurs du pays i visitant le pays j rapporté à la population du pays i , moyennées sur les années 2011-2016 à partir des données issues du KCMD.....	220
Figure 46. Évolution des traitements individuels journaliers par β -lactamines (en traitements/habitant/jour) par pays, sur la période 2006-2019 issues de la base de données MIDAS IQVIA.....	223
Figure 47. Proportions par année sur la période 2006-2019 des E. coli résistantes aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération parmi les bactériémies rapportées par le programme ATLAS.....	226
Figure 48. Comparaison des distributions postérieures pour les différents modèles investigués (modèles 2-6).....	228
Figure 49. Distributions postérieures par pays i et par paramètre pour le modèle sélectionné (modèle 6).....	230
Figure 50. Comparaison des simulations obtenues avec le set de paramètres du modèle 6 avec les taux de E. coli productrices de BLSE en infection dans le sang rapportés dans la base ATLAS.....	234

Figure 51. Coefficients de corrélation de rang partiel (PRCC), pour le taux de résistance aux antibiotiques en portage (critère 1) pour un pays et une année – pays A : Brésil.....	238
Figure 52. Coefficients de corrélation de rang partiel (PRCC), pour le nombre d'infections résistantes aux antibiotiques (critère 2) pour un pays et une année – pays A : Brésil.....	242
Figure 53. Tendances sur 20 ans de la consommation annuelle en kilogrammes de carbapénèmes vendus, par pays inclus dans l'étude.....	259
Figure 54. Distribution des valeurs estimées sur les 20 ans de la simulation des taux de traitements individuels aux carbapénèmes par jour, par pays inclus dans l'étude.	260
Figure 55. Scénario 1 : incidence des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (pour 100000 habitants par an) en échelle log10.....	263
Figure 56. Scénario 2 : incidence des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (pour 100000 habitants par an).	265
Figure 57. Scénario 3 : incidence des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (pour 100000 habitants par an).	267
Figure 58. Scénario 4 : incidence des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (pour 100000 habitants par an).	269
Figure 59. Évolution temporelle des taux de résistance annuels des E. coli résistantes aux carbapénèmes (CR-Ec), parmi toutes les infections, sur la période 2004-2021.	270

Liste des tableaux.

Tableau 1. Les groupes d'antibactériens selon la classification ATC de l'OMS.....	27
Tableau 2. Frise chronologique du décalage temporel entre l'année d'introduction d'un antibiotique en clinique et l'apparition des premières résistances associées à cet antibiotique, pour certains groupes de la classification ATC.....	34
Tableau 3. Liste des pathogènes bactériens prioritaires pour la découverte de nouveaux antibiotiques, publiée par l'OMS en 2017.....	36
Tableau 4. Nombre cible maximum de souches à tester par centre participant au programme ATLAS.	91
Tableau 5. Pays inclus dans la base ATLAS et sélectionnés pour les analyses de cette thèse (2006-2019), et nombres de souches non-unes testées selon les pays.....	96
Tableau 6. Nombre de souches rapportées par année et par région du monde (2006-2019), étudiées dans ce travail de thèse, et le pourcentage associé (%) par région parmi toutes les souches pour une année.....	99
Tableau 7. Synthèse des résultats de la comparaison ATLAS versus EARS-Net.....	105
Tableau 8. Données de sensibilité aux antibiotiques disponibles dans ATLAS et dans GLASS, par bactérie pathogène prioritaire de l'OMS.....	135
Tableau 9. Molécules antibiotiques testées pour déterminer la sensibilité à différentes classes d'antibiotiques.....	142
Tableau 10. Sources et détails des données utilisées pour les facteurs testés dans l'analyse statistique.....	143
Tableau 11. Coefficients de conversion de DDJ en grammes par famille d'antibiotiques.....	146
Tableau 12. Coefficients estimés du modèle de régression linéaire généralisé à effets mixtes, par combinaison bactérie-antibiotique.....	161
Tableau 13. Synthèse des 18 études de modélisation incluses dans la revue systématique.....	178
Tableau 14. Estimations de différents paramètres de transmission et de durée de portage pour les Entérobactéries productrices de BLSE, obtenues à partir de modèles calibrés sur des données individuelles longitudinales de portage de résistance aux antibiotiques.....	186
Tableau 15. Détails sur les données empiriques utilisées pour l'inférence de paramètres dans les études de modélisation incluses.....	189
Tableau 16. Interprétation et valeurs des paramètres du modèle.....	208
Tableau 17. Liste des modèles évalués et des paramètres estimés par inférence bayésienne.....	214
Tableau 18. Distributions hypothétiques des paramètres d'entrée du modèle, pour un échantillonnage avec la méthode LHS.....	217
Tableau 19. Pays inclus dans l'analyse (n = 39).....	218
Tableau 20. Proportion de porteurs sain de E. coli productrices de BLSE par année et par pays, d'après Bezabih et collègues.....	223
Tableau 21. Données d'incidence rapportées dans la littérature pour les bactériémies par E. coli, par région du monde.....	226
Tableau 22. Résultats pour les six modèles évalués : médiane et intervalle de crédibilité à 95% issues des distributions postérieures, vraisemblance et DIC correspondants.....	227
Tableau 23. Valeurs médianes issues des distributions postérieures pour les paramètres du modèle utilisé dans l'étude de simulation.....	254

Abréviations.

ATC : *Anatomical Therapeutic Chemical*

ATLAS : *Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance*

BLSE : β -lactamase à spectre étendu

BRA : bactéries résistantes aux antibiotiques

CLSI : *Clinical and Laboratory Standards Institute*

DDJ : dose définie journalière

EARS-Net : *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

ECDC : *European Center for Diseases Control*

ESAC-Net : *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*

EUCAST : *EUropean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*

GLASS : *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System*

LHS : *Latin Hypercubic Sampling*

MCMC : *Markov Chain Monte-Carlo*

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

PIB : Produit Intérieur Brut

PLP : Protéines Liant la Pénicilline

PRE : Pays à revenus élevés

PRFI : Pays à revenus faibles ou intermédiaires

PRCC : *Partial Rank Correlation Coefficient*

ST : *sequence type*

Résumé.

La résistance aux antibiotiques constitue un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale. La compréhension encore limitée des processus d'émergence et de dissémination des bactéries résistantes entrave toutefois l'efficacité des mesures de contrôle implémentées. Malgré la nature partielle des données collectées, les systèmes de surveillance supranationaux mis en place depuis les années 2000 mettent en évidence des disparités fortes dans les tendances de résistance observées d'un pays à l'autre, ainsi qu'entre différentes espèces bactériennes et classes d'antibiotiques. Dans ce contexte, cette thèse vise à identifier les facteurs contribuant à l'hétérogénéité observée à l'échelle mondiale des dynamiques de résistance aux antibiotiques, pour différentes bactéries d'importance clinique. Pour cela, des modèles statistiques et mécanistes sont développés afin d'étudier les données longitudinales de résistance issues de la base ATLAS. Le programme *Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance* (ATLAS) est une étude multicentrique de sensibilité aux antimicrobiens visant à comparer l'activité *in vitro* de ces molécules à l'échelle mondiale, géré par le laboratoire Pfizer.

Dans un premier temps, une étude écologique est menée pour déterminer les facteurs globaux associés aux taux de résistance pour 13 paires bactéries-antibiotiques, 51 pays et 14 années. Différents indicateurs sont identifiés (météorologiques, économiques, consommations d'antibiotiques, ...) et testés à l'aide d'un modèle de régression à effets mixtes, prenant en compte les dimensions pays-années des données. Les résultats mettent en évidence les spécificités des dynamiques mondiales et des facteurs associés à la résistance entre les différentes espèces. Pour les Entérobactéries par exemple, des taux de résistance élevés sont associés à une faible qualité du système de santé et à des températures élevées. A l'exception des *Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones, ces taux ne sont en revanche pas significativement associés aux volumes d'antibiotiques consommés.

Une revue systématique de la littérature a ensuite permis d'analyser les modèles mécanistes formalisant la transmission en communauté des Entérobactéries résistantes aux antibiotiques, dans une approche espèce- et contexte-dépendante. La revue met en lumière

une diversité dans les structures de modèles développés et des spécificités dans les conclusions des études selon la bactérie, la résistance et la population étudiées. Des améliorations des modèles sont proposées mais elles sont dépendantes de l'accès futur à des données pertinentes, de portage de bactéries résistantes en communauté notamment.

La troisième partie de cette thèse vise à identifier les mécanismes menant à l'hétérogénéité observée entre pays dans les taux de résistance chez *E. coli*. Un modèle compartimental déterministe en métapopulation de la transmission des souches productrices de β -lactamases à spectre étendu au niveau mondial est développé. Dans ce modèle, l'acquisition des bactéries résistantes se fait par contacts inter-individuels au sein d'un pays et par contamination des voyageurs entre les pays. Le modèle formalise le portage et l'infection, et l'impact sélectif des antibiotiques sur les populations bactériennes résistantes pendant et après exposition. Les résultats de calibration du modèle aux données de résistance en portage et en infection disponibles montrent que les différences de contextes locaux de transmission, plutôt que la consommation d'antibiotiques et les voyages, permettent d'expliquer l'hétérogénéité de résistance observée mondialement. A partir du modèle calibré, plusieurs scénarios de diffusion mondiale des *E. coli* résistantes aux carbapénèmes émergentes sont explorés via une étude de simulation.

L'ensemble de ces travaux mettent en évidence l'importance de l'écologie de l'espèce bactérienne et des contextes de transmission pour modéliser les dynamiques mondiales de résistance aux antibiotiques. Ces résultats apportent un éclairage nouveau dans un contexte de contrôle et de mise en place d'interventions ciblées pour réduire la résistance. A l'avenir, la collecte de données pertinentes, phénotypiques et génomiques, sera cruciale pour préciser les modèles développés.

CHAPITRE 1.

LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX ANTIBIOTIQUES : UN PHÉNOMÈNE MULTI-ÉCHELLES ET UN PROBLÈME DE SANTÉ MONDIALE.

Des épidémies de peste à la pandémie de Sars-Cov-2, les maladies infectieuses ont depuis toujours été une préoccupation majeure pour la santé humaine. Entre la fin du XIX^{ème} siècle et le début du XX^{ème}, l'avènement de la microbiologie permet d'identifier les micro-organismes responsables de ces maladies : parasites, bactéries, champignons et virus. Grâce à leur identification, de nombreuses armes cliniques pour les éliminer ou tout au moins les contrôler, ont été découvertes et utilisées à grande échelle. Notamment, la prise en compte de l'hygiène et le développement de la vaccination et des antibiotiques ont considérablement réduit le fardeau des infections sur la santé humaine. En France par exemple, l'incidence des maladies infectieuses et le pourcentage des décès qui leur sont associés ont été divisés par 2 entre 1950 et 1996 (de 24% à 12% parmi tous les décès).(1) Malgré ces révolutions médicales et un déclin marqué, les années 1990, avec l'épidémie de VIH, marquent un ralentissement dans cette diminution du fardeau. Aujourd'hui encore, les maladies infectieuses restent mortelles. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) rapporte qu'en 2019 des maladies infectieuses restent classées parmi les 10 premières causes de mortalité dans le monde (**figure 1A**). (2) Pour les pays à revenus faibles, ces estimations montrent que l'on retrouve même 6 maladies infectieuses parmi les 10 premières causes de mortalité, avec les affections néonatales et les infections des voies respiratoires basses en tête (**figure 1B**). Ainsi, de nombreux défis restent à relever pour la santé mondiale, comme l'accès aux soins dans les pays à faible revenus, la survenue de virus zoonotiques émergents, la nouvelle distribution géographique des maladies vectorielles, impactée par le changement climatique, ou encore la résistance bactérienne aux antibiotiques. Actuellement, cette dernière fait craindre des impasses thérapeutiques de plus en plus fréquentes alors que peu de nouveaux antibiotiques voient le jour.

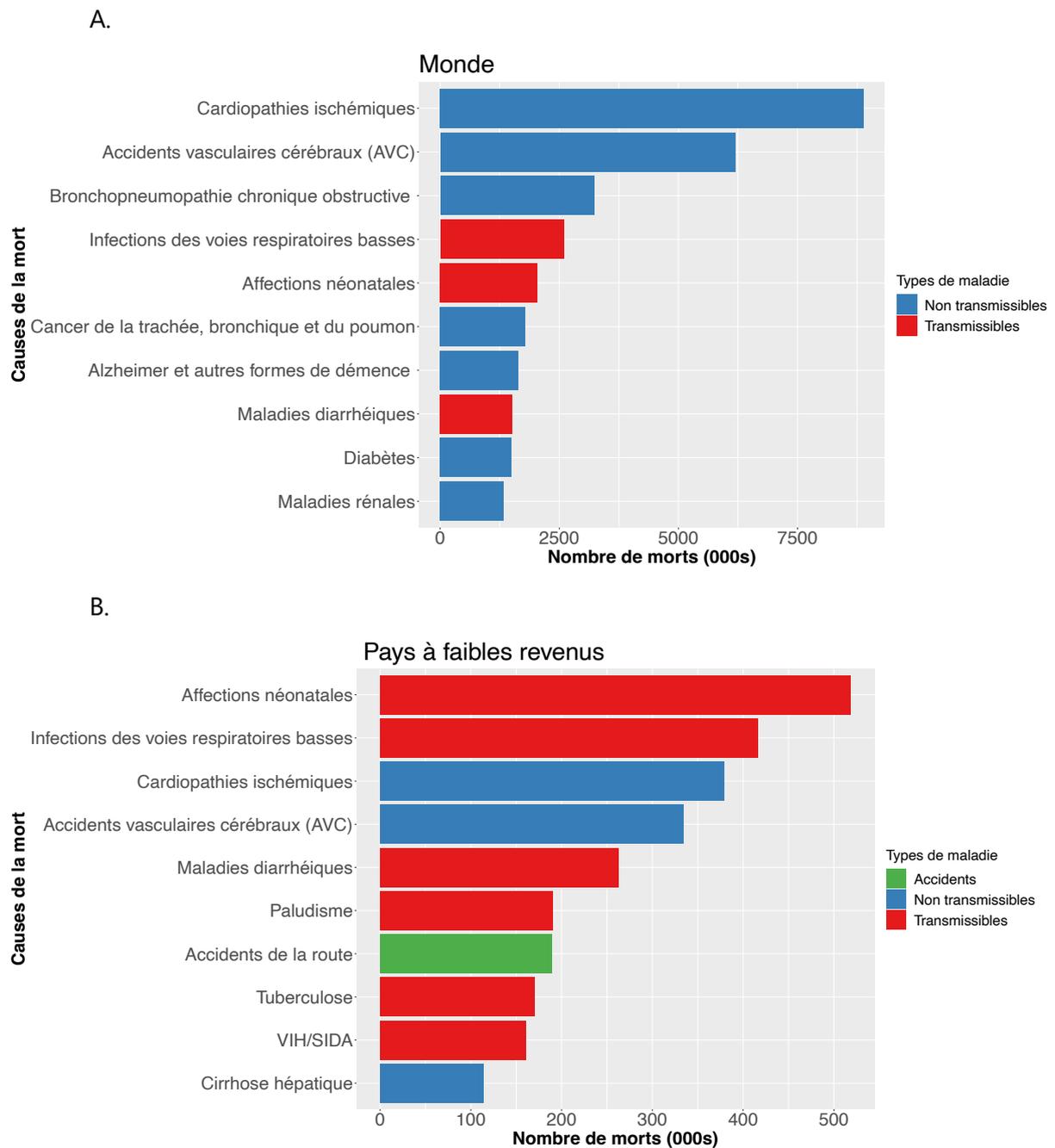


Figure 1. **Les 10 premières causes de décès en 2019, selon l'OMS (en milliers de morts).**
 (A) Les 10 premières causes de décès estimées mondialement, 2019 (en milliers de décès estimés par an). (B) Les 10 premières causes de décès estimées dans les pays à revenus faibles, 2019 (en milliers de décès estimés par an). Données issues de "2020 WHO Global Health Estimates".(2)

1. La résistance aux antibiotiques : définitions, fardeau et conséquences.

Le moyen le plus fréquemment utilisé pour traiter ou prévenir les infections bactériennes chez l'humain est la prise d'antibiotiques, en cabinets de ville et à l'hôpital.(3, 4) Les antibiotiques ont été introduits en médecine humaine dans les années 1940, après la découverte par Alexander Flemming en 1928 de la pénicilline G, molécule produite par le champignon *Penicillium rubens* Biourge.(5) Par la suite, de nombreuses autres molécules antibiotiques ont été découvertes et commercialisées.(6) Depuis leur introduction, la pression de sélection provenant de leur utilisation massive et l'évolution des bactéries d'importance clinique ont conduit à l'apparition fréquente de bactéries résistantes aux antibiotiques dans un processus darwinien.(6) L'augmentation de la résistance aux antibiotiques met gravement en péril la santé publique, remettant en question de nombreux soins. Les guérisons à la suite d'infections bactériennes pourraient être retardées voire rendues impossibles ; et des opérations comme certaines chirurgies ou transplantations, présentant un fort risque d'infection et nécessitant une antibioprophylaxie efficace, pourraient également se voir compromises.(7) La complexité de la découverte et de la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques représente un défi à la fois scientifique et économique, venant d'autant plus exacerber la difficulté à traiter les infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques.(8)

a. Les bactéries et infections bactériennes.

Les bactéries sont des micro-organismes présentes sur toute la surface de la Terre, et dans différents environnements comme l'eau ou le sol. La plupart sont inoffensives et font partie de la flore saine de leur hôte et de l'environnement, mais certaines peuvent être responsables d'infections. Dans la littérature, il a été recensé 538 espèces bactériennes à l'origine d'infections chez l'hôte humain.(9) Dans le cadre de cette thèse, nous nous concentrons sur les bactéries d'importance clinique qui colonisent et infectent les humains.

L'infection bactérienne. L'infection d'un hôte se caractérise par la colonisation d'un ou plusieurs de ses organes par une bactérie pathogène.(10) Une fois l'individu infecté, une maladie cliniquement apparente peut ou non se manifester, à travers des symptômes comme une

température corporelle élevée ou des douleurs. L'infection bactérienne mène à la maladie soit directement en s'attaquant aux cellules humaines, soit indirectement par la réponse immunitaire de l'hôte en réponse à l'infection. Les infections bactériennes ont des niveaux de gravité très divers et peuvent toucher tous les organes, d'une angine bénigne causée par le streptocoque du groupe A à des maladies neurologiques parfois fatales comme la méningite causée par *Neisseria meningitidis*. Plusieurs propriétés de la bactérie contribuent au développement de l'infection.(10) Tout d'abord, l'infectiosité d'une bactérie détermine le nombre d'individus qui seront infectés par rapport au nombre de personnes susceptibles et exposées. Ensuite, la pathogénicité est une mesure du potentiel d'une bactérie à pouvoir causer une maladie. Les bactéries pathogènes possèdent des caractéristiques qui leur permettent d'échapper aux mécanismes protecteurs du corps humain (réponse immunitaire innée ou adaptative) et d'utiliser les ressources de l'hôte pour se multiplier, causant ainsi la maladie. Enfin, la virulence décrit la capacité de la bactérie à provoquer une maladie plus ou moins sévère et/ou rapide, à travers des propriétés telles que la capacité d'invasion, le pouvoir adhésif ou la production de toxines.

Bactéries commensales et pathogènes. Les bactéries commensales composent le microbiote de leurs hôtes, le colonisant à partir de sa naissance et établissant une relation symbiotique avec lui.(11) Les bactéries pathogènes ont quant à elles la capacité de provoquer une maladie chez leur hôte, entraînant des symptômes variables. Cette description, impliquant une causalité entre l'acquisition de la bactérie et la maladie, est basée les postulats de Koch datant du XIXème siècle ; aucune définition universellement acceptée n'ayant été proposée depuis.(12) Les bactéries pathogènes stricts sont isolées presque exclusivement lors d'infections. C'est le cas de nombreuses bactéries, comme *Salmonella typhi*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Vibrio cholerae*, ou certaines souches de *N. meningitidis*. Les bactéries opportunistes provoquent des infections uniquement chez certaines personnes ou dans certaines circonstances, par exemple lorsque leurs défenses immunitaires sont affaiblies. C'est le cas en particulier dans le cas de maladies chroniques, de co-infections virales (grippe), de cancers ou de prises de médicaments. Bien que les termes de bactéries pathogènes stricts et opportunistes soient utiles en

épidémiologie, ces notions caractérisent plutôt un continuum, sans séparation nette entre les deux.(12)

Origine et transmission des infections bactériennes. L'origine des infections bactériennes peut être endogène ou exogène à l'hôte.(10) Si l'origine est endogène, ce sont les bactéries commensales qui sont responsables de l'infection chez leur hôte. C'est le cas notamment de *Escherichia coli* ou de *Streptococcus pneumoniae*. Si l'origine est exogène, les mécanismes de transmission des bactéries peuvent être multiples : transmission directe inter-humaine par contacts, par gouttelettes, par aérosols, ou transmission via un intermédiaire de l'environnement comme l'eau ou de la nourriture contaminée, des vecteurs animaux ou des insectes. Pour se propager efficacement, un nombre suffisant de bactéries doit survivre dans l'environnement hors de l'hôte infecté et atteindre un hôte susceptible.(10) Des exemples de bactéries infectant l'humain et fréquemment retrouvées dans l'environnement, notamment hospitalier, sont *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

Gram négatif et Gram positif. Outre les notions de commensalisme et pathogénicité, une catégorisation des bactéries peut être réalisée selon les caractéristiques de leur paroi cellulaire et de leur réaction à la coloration de Gram. Les bactéries à Gram négatif possèdent une paroi bactérienne composée de trois éléments : une membrane plasmique interne, une fine couche de peptidoglycanes située dans l'espace périplasmique, et une membrane externe constituée entre autres de lipopolysaccharides.(13) Les bactéries à Gram positif, quant à elles, ne possèdent pas de membrane externe ; leur paroi est composée de deux éléments : la membrane plasmique interne et une couche épaisse externe de peptidoglycanes ().(13) Un exemple caractéristique de bactérie d'importance clinique à Gram négatif est *E. coli* ; et à Gram positif, *Staphylococcus aureus*. Ces différences structurelles de paroi bactérienne ont des conséquences diverses, menant par exemple à des réactions immunitaires différentes chez l'hôte lors d'une infection.(14) Une autre distinction fondamentale entre ces bactéries est leur sensibilité différente à certains antibiotiques, notamment les antibiotiques ne traversant pas la membrane externe des bactéries à Gram négatif comme la vancomycine et donc structurellement spécifiques des bactéries à Gram positif.(10)

b. Les antibiotiques.

Les antibiotiques sont des molécules naturellement produites par des micro-organismes ou synthétisées chimiquement, qui tuent les bactéries (bactéricide) ou empêchent leur croissance (bactériostatique). Les antibiotiques ont d'abord été isolés à partir de leur production par des champignons, comme la pénicilline G, ou par des bactéries, comme la streptomycine.(5, 15) Ils sont aujourd'hui fabriqués principalement de manière naturelle, mais peuvent aussi être produits de manière semi-synthétique ou synthétique.(6, 16) Depuis la découverte de la pénicilline G en 1928, plus d'une vingtaine de classes d'antibiotiques ont été découvertes et mises en vente.(17) Chaque classe d'antibiotiques possède un spectre d'activité d'espèces bactériennes sensibles, un squelette moléculaire et un mode d'action propre. A partir de ces différentes caractéristiques, l'OMS a proposé une catégorisation des molécules antibiotiques en 10 groupes principaux, au sein de la classification *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC, **tableau 1**).(18)

Tableau 1. **Les groupes d'antibactériens selon la classification ATC de l'OMS.**

Données issues de la classification ATC de l'OMS, catégorie J01 *Antibacterials for systemic use*.

(18)

Code	Groupes	Molécules d'intérêt	
J01A	Tétracyclines	Doxycycline Tigécycline	
J01B	Phénicolés	Chloramphénicol	
J01C	Antibactériens β-lactamines, pénicillines	Pénicillines à spectre large	Amoxicilline Ampicilline
		Pénicillines sensibles aux β -lactamases	Benzylpénicilline (ou pénicilline G)
		Pénicillines résistantes aux β -lactamases	Méticilline
		Association de pénicillines avec inhibiteurs de β -lactamases	Amoxicilline + acide clavulanique
J01D	Autres antibiotiques β-lactamines	Céphalosporines (1ère, 2ème, 3ème, 4ème génération)	Cefotaxime Ceftazidime Ceftriaxone
		Carbapénèmes	Imipénème Méropénème
		Monobactames	Aztréonam
J01E	Sulfamidés et triméthoprimes	Triméthoprime	
J01F	Macrolides, lincosamides et streptogramines	Macrolides	Érythromycine Azithromycine
J01G	Antibactériens aminosides	Streptomycine Gentamicine Amikacine	
J01M	Quinolones	Ciprofloxacine Lévofloxacine	
J01R	Associations d'antibactériens		
J01X	Autres antibiotiques	Glycopeptides	Vancomycine
		Oxazolidinones	Linézolide
		Polymyxines	Colistine

Spectre d'activité des antibiotiques. Le spectre d'activité d'un antibiotique définit l'ensemble des souches bactériennes sensibles à cet antibiotique.(19) Un antibiotique à large spectre est un antibiotique efficace contre un nombre élevé d'espèces bactériennes diverses. Ce terme est initialement utilisé pour désigner des antibiotiques efficaces contre les bactéries tant Gram positif que Gram négatif, par opposition aux molécules principalement efficaces contre les organismes Gram positif comme la vancomycine.(20) Symétriquement, un antibiotique à spectre étroit est efficace contre un nombre très restreint d'espèces. La prise d'antibiotiques à large spectre lors d'une infection peut provoquer des dommages collatéraux sur les bactéries commensales du microbiote, comparé aux antibiotiques à spectre étroit. Elle peut également entraîner la sélection de bactéries commensales résistantes à cet antibiotique.(21)

Modes d'actions des antibiotiques. Les modes d'actions des antibiotiques sont très divers et agissent sur différentes cibles de la cellule bactérienne, résumées ci-dessous et sur la **figure 2**.(22, 23)

- **La synthèse de la paroi bactérienne.** Chez la grande majorité des bactéries, la paroi bactérienne est composée de peptidoglycanes. Certains antibiotiques inhibent la synthèse des peptidoglycanes, comme les β -lactamines (J01C, J01D) ou les glycopeptides (J01X). La perturbation de la synthèse de cette couche de peptidoglycanes conduit à la mort de la bactérie et dans certains cas à sa lyse, c'est-à-dire son éclatement.
- **La synthèse des protéines.** La traduction est l'étape de synthèse des protéines par les ribosomes, processus communs aux bactéries et aux autres êtres vivants. Néanmoins, les ribosomes bactériens, constitués de deux sous-unités 30S et 50S, sont différents des ribosomes des eucaryotes, constitués des sous-unités 40S et 60S. Certains antibiotiques, comme les tétracyclines (J01A) ou les macrolides (J01F), peuvent se lier à ces sous-unités 30S et 50S et inhiber la traduction de l'ARN messager en protéine et ainsi stopper la croissance bactérienne. Les aminosides (J01G), quant à eux, altèrent la fidélité de la traduction, entraînant la production de protéines anormales, menant à la mort cellulaire.
- **La synthèse de l'acide folique.** L'acide folique est un intermédiaire métabolique essentiel à la croissance cellulaire, car impliqué notamment dans la synthèse des bases nucléiques

formant l'ADN ou l'ARN. Différents antibiotiques inhibent la synthèse de l'acide folique, comme les sulfamidés et le triméthoprim (J01E), menant à la mort de la bactérie.

- **La réplication de l'ADN bactérien.** La gyrase et la topoisomérase IV sont des protéines qui éliminent les superenroulements de l'ADN lors de la réplication et de la transcription. Ces topoisomérases sont suffisamment différentes des enzymes eucaryotes pour être les cibles d'antibiotiques. L'inhibition de ces topoisomérases entraîne l'accumulation de cassures dans l'ADN provoquant la mort de la cellule. C'est notamment le mode d'action des quinolones (J01M).
- **La membrane cellulaire.** Les polymyxines (J01X), et notamment la colistine, sont des peptides cationiques capable de déstabiliser les membranes bactériennes en augmentant leur perméabilité, menant à la mort de la cellule. Leur récepteur chez les bactéries à Gram négatif sont les lipopolysaccharides, chargés négativement. Chez les bactéries à Gram positif la surface de la bactérie est neutre ou chargée positivement, expliquant que les polymyxines soient inactives contre ces bactéries.

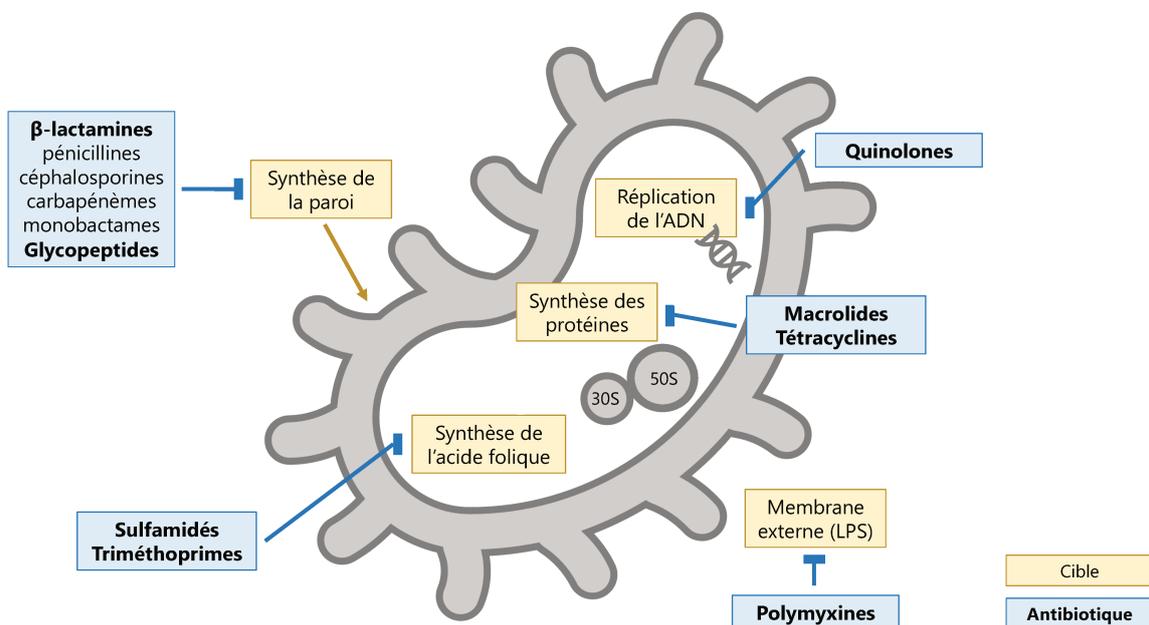


Figure 2. **Cibles bactériennes de certaines classes d'antibiotiques.**

En jaune, les cibles (processus bactériens ou récepteurs sur la cellule bactérienne) des antibiotiques. En bleu, des exemples de classes d'antibiotiques. LPS : lipopolysaccharides.

Figure inspirée de Lewis, *Nat Rev Drug Discov*, 2013.(22)

c. La résistance bactérienne aux antibiotiques.

La résistance aux antibiotiques est la capacité des bactéries à survivre à l'action d'un antibiotique. Une résistance est dite intrinsèque si les bactéries sont naturellement résistantes à des molécules antibiotiques.(24) Par exemple, les bactéries à Gram négatif sont naturellement insensibles à la vancomycine, qui ne traverse pas la membrane externe.(25) Une résistance est dite acquise si un évènement génétique a permis à des souches d'une espèce bactérienne de résister à un antibiotique, alors qu'elles étaient le plus souvent sensibles à celui-ci.(26) L'antibiotique sélectionne ensuite ces bactéries résistantes. Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons à la résistance acquise.

Résistance acquise génétique vs phénotypique. La résistance est acquise à travers différentes adaptations génétiques ou phénotypiques des bactéries face à une exposition antibiotique. La résistance génétique décrit un changement dans le matériel génétique d'une bactérie, relativement stable et qui se transmet aux cellules filles. La résistance phénotypique est quant à elle non-génétique. Elle peut être conférée par la modification de l'expression de certains gènes ou par la formation de biofilms lors d'infections. Elle est généralement le fait d'une réponse stochastique à un stress environnemental. Elle est plus transitoire que la résistance génétique et plus difficile à caractériser cliniquement car fortement dépendante des conditions de croissance.(27) Il est important de souligner que résistances génétique et phénotypique peuvent se combiner. Des facteurs environnementaux peuvent moduler l'expression des gènes de résistance aux antibiotiques ainsi que leur impact sur les phénotypes de résistance. Génétiquement, l'acquisition de la résistance aux antibiotiques se fait à travers deux mécanismes principaux : les mutations génétiques et l'acquisition de gènes par transfert horizontal.(28, 29)

Résistance génétique : les mutations. Des mutations génétiques spontanées sont le résultat d'erreurs introduites pendant la réplication de l'ADN par l'ADN polymérase, et peuvent se traduire par la substitution, la délétion ou l'insertion d'un nucléotide sur le chromosome bactérien.(30) Les mutations peuvent également être le résultat de réarrangements génomiques. Si les cellules mutées parviennent à se répliquer, les mutations sont transmises

de manière verticale des populations bactériennes mères aux populations filles. Sous la pression antibiotique, les populations bactériennes ayant une mutation qui confère une diminution de la sensibilité à cet antibiotique vont avoir un avantage de survie et être sélectionnées, au détriment des populations non mutées. Au sein de patients sous traitements antibiotiques de longue durée, l'évolution génétique de la résistance aux antibiotiques dans des populations bactériennes est donc fréquemment observée : c'est le cas chez des patients infectés par *M. tuberculosis* ou encore chez des patients atteints de mucoviscidose et infectés par *P. aeruginosa*.(31, 32) A l'inverse, en l'absence d'antibiotiques, ces mutations induisent fréquemment un coût de *fitness* aux bactéries résistantes, réduisant leur croissance et/ou leur capacité de dissémination en comparaison des bactéries sensibles et sont éliminées.(33)

Résistance génétique : le transfert horizontal de gènes. Un gène de résistance aux antibiotiques code pour une fonction qui rend la bactérie moins sensible à un antibiotique. Ces gènes sont fréquemment mobilisés par des éléments génétiques mobiles (EGM), menant à leur dissémination au sein de populations bactériennes. Les EGM, tels que les éléments transposables ou intégratifs, confèrent de la mobilité au sein d'un génome bactérien, entre les réplicons (plasmides et chromosome) et entre cellules bactériennes.(34, 35) Les transferts horizontaux de gènes entre bactéries sont principalement accomplis via trois mécanismes : la transduction (transfert d'ADN médiés par des bactériophages, les virus des bactéries), la conjugaison (échange direct d'ADN entre deux bactéries, par un système de sécrétion de type IV) ou la transformation (acquisition directe d'ADN depuis l'environnement externe par un système d'import).(36) Chez les Entérobactéries, la majorité des transferts horizontaux de gènes, et plus spécifiquement la conjugaison, ont pour support les plasmides.(37) Ces ADN extra-chromosomaux sont le plus souvent circulaires et se répliquent indépendamment du chromosome de la bactérie hôte. Les plasmides peuvent présenter un profil d'hôtes restreint, ne pouvant s'échanger qu'entre des bactéries de la même espèce, ou d'espèces très proches (par exemple les plasmides du groupe d'incompatibilité F, IncF) ; ou un profil d'hôtes large, pouvant s'échanger entre différentes espèces éloignées phylogénétiquement comme les plasmides IncA/C ou IncN.(37) Le séquençage à haut débit et à faible coût des génomes bactériens a permis de mieux évaluer le rôle majeur du transfert horizontal de gènes dans la

dissémination de la résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale.(38) En effet, certains plasmides IncF ont largement diffusé parmi les Entérobactéries depuis le début des années 2000, et sont aujourd'hui associés à des clones à hauts risques épidémiques mondialement disséminés, comme les *E. coli* de séquence type 131 (ST131) ou les *Klebsiella pneumoniae* ST258.(39) Les plasmides IncF portent notamment des gènes *bla*_{CTX-M}, codant pour des β -lactamases à spectre étendu (BLSE) et conférant ainsi une résistance à différentes β -lactamines.

Mécanismes conférant une résistance aux antibiotiques. Il existe une variété importante de mécanismes biologiques entraînant une diminution de la sensibilité bactérienne à un antibiotique – estimés à plus de 6000 dans la littérature.(40) Les principaux mécanismes sont décrits par la suite, et résumés dans la **figure 3**.

- **Réduction de la perméabilité de la membrane bactérienne.** Un des mécanismes de résistance consiste à minimiser la concentration de l'antibiotique à l'intérieure de la cellule bactérienne ou dans l'espace périplasmique, en réduisant la perméabilité membranaire.(26) Les porines sont des protéines de la membrane externe des bactéries à Gram-négatif, qui forment des canaux permettant la diffusion de molécules dans l'espace périplasmique. Leur inactivation permet de limiter la concentration de certains antibiotiques dans le périplasmique. Une mutation dans la porine OprD chez *P. aeruginosa* contribuent par exemple à une grande résistance aux carbapénèmes, en particulier à l'imipénème.(41)
- **Augmentation de l'efflux.** Un second mécanisme limitant la concentration de l'antibiotique à l'intérieur de la cellule bactérienne est d'augmenter leur efflux vers le milieu extérieur.(26) L'augmentation de l'efflux peut résulter de mutations entraînant la dérégulation de l'expression de gènes de pompes à efflux chromosomique ou l'acquisition par transfert horizontal de gènes codant pour des pompes à efflux.(42)
- **Modification de la cible de l'antibiotique.** La modification de la cible visée par l'antibiotique est un autre mécanisme de résistance efficace. Cette modification rend la cible insensible à l'antibiotique, tout en conservant son activité normale ou en conservant une activité compatible avec la croissance de la bactérie.(26) Le développement de la résistance à la méticilline chez *S. aureus* illustre une situation particulière de remplacement de la cible par l'acquisition d'un élément chromosomique mobile, la cassette

staphylococcique *mec* (SCC*mec*). Cette dernière porte le gène *mecA*, responsable de la production de la protéine PBP2a, homologue à la protéine native PBP2 mais insensible aux β -lactamines et notamment la méticilline.(43)

- **Inactivation de l'antibiotique.** Un exemple emblématique de résistance impliquant l'inactivation enzymatique de l'antibiotique sont les β -lactamases. Les β -lactamases sont des enzymes produites par les bactéries qui confèrent de la résistance à un spectre variable de β -lactamines : pénicillines, céphalosporines, monobactames et plus rarement carbapénèmes.(23) Elles hydrolysent le noyau β -lactame caractéristique de ces antibiotiques, noyau nécessaire à leur liaison aux protéines liant la pénicilline (PLP) des bactéries, ce qui les rend inactifs. De nombreuses bactéries possèdent sur leur chromosome un gène codant pour une β -lactamase, les rendant intrinsèquement résistantes à certaines β -lactamines. Ainsi, pratiquement toutes les souches de *K. pneumoniae* possèdent un gène *bla_{SHV}* et sont résistantes à l'ampicilline.(44) De nombreux gènes codant pour des β -lactamases peuvent aussi être mobilisés par des éléments génétiques mobiles vers des plasmides, puis peuvent être acquis par différentes espèces bactériennes. C'est par exemple le cas des gènes *bla_{CTX-M}* codant pour des β -lactamases à spectres étendus (BLSE).

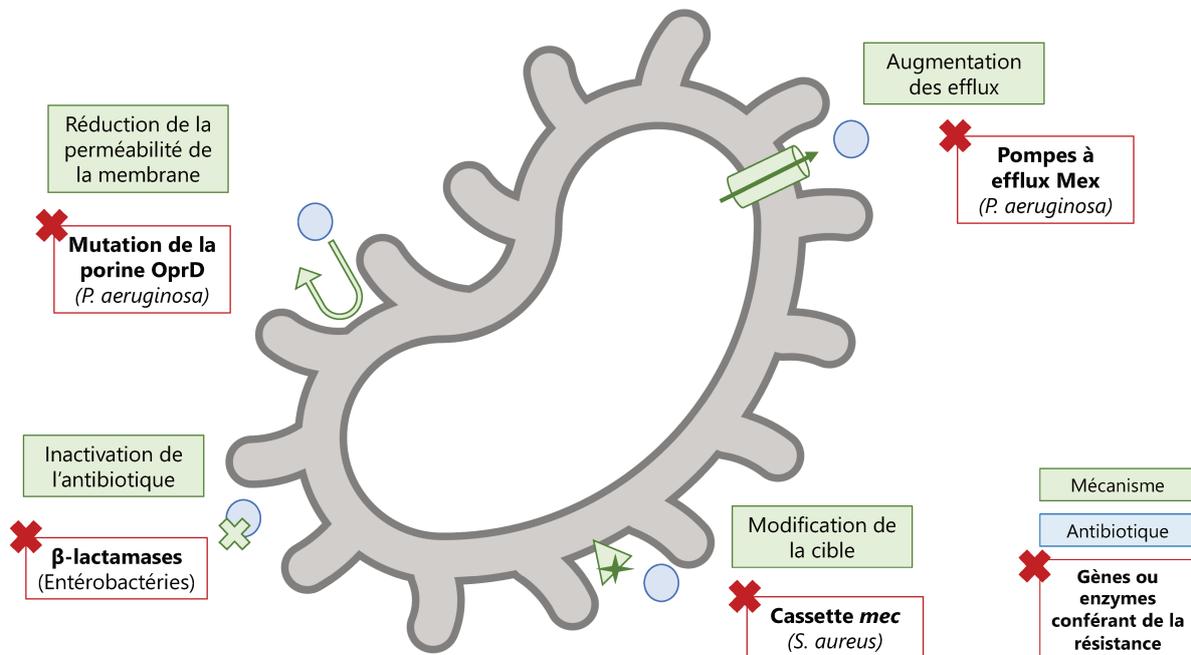


Figure 3. Principaux mécanismes moléculaires de résistance bactérienne aux antibiotiques.

En vert, les mécanismes moléculaires. En rouge, un exemple de gène ou enzyme conférant le mécanisme de résistance, et un exemple de bactérie chez qui ce gène/enzyme est retrouvé. Figure inspirée de Blair, *Nat Rev Microbiol*, 2015 et Kapoor, *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2017.(23, 26)

d. Bactéries résistantes aux antibiotiques préoccupantes pour la santé publique.

Depuis les années 1950, la pression de sélection exercée par l'usage clinique des antibiotiques n'a cessé d'augmenter et l'évolution bactérienne a mené à des résistances fréquentes. Après introduction d'un nouvel antibiotique, la résistance à cet antibiotique est observée plus ou moins rapidement en clinique (de 0 à 11 ans après, **tableau 2**). En plus des bactéries résistantes à une unique molécule, l'apparition de bactéries multi-résistantes (BMR, résistantes à plus de trois classes d'antibiotiques), ou extrêmement résistantes (XDR, résistantes à au moins quatre classes d'antibiotiques), sont des enjeux thérapeutiques immenses.(45) C'est pourquoi au XXI^{ème} siècle, la résistance bactérienne aux antibiotiques est devenue un véritable problème de santé publique, et ce pour plusieurs espèces bactériennes et molécules antibiotiques d'importance clinique.

Tableau 2. **Frise chronologique du décalage temporel entre l'année d'introduction d'un antibiotique en clinique et l'apparition des premières résistances associées à cet antibiotique, pour certains groupes de la classification ATC.**

Données issues de Lewis, *Nat Rev Drug Discov*, 2013 ; Hutchings, *Curr Opin Microbiol*, 2019 et Santé Publique France.(6, 22, 46)

	1935	1940	1945	1950	1955	1960	1965	1970	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005
Pénicilline G β-lactamines			7 ans												
Streptomycine				1 an											
Erythromycine macrolides					4 ans										
Vancomycine glycopeptides						2 ans									
Ciprofloxacine quinolones								0							
Imipénème carbapénèmes													11 ans		
Linézolide oxazolidinones															1 an

Combinaisons bactéries-antibiotiques « prioritaires ». En clinique, certaines combinaisons bactéries-antibiotiques font l'objet d'une attention particulière, notamment les bactéries résistantes aux antibiotiques à usage restreint ou réservé. Afin de prolonger l'efficacité de certaines molécules et améliorer leur usage en clinique, l'OMS propose une classification des antibiotiques : *Access*, *Watch* ou *Reserve* (AWaRe).(47) Les antibiotiques à usage courant (*Access* selon l'OMS, usage courant selon la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française)(48) sont les molécules à privilégier en première ou deuxième intention pour traiter des infections bactériennes fréquentes, au sein d'établissements de santé ou en communautaire. Les antibiotiques à usage restreint (*Watch* selon l'OMS) sont à privilégier en première ou deuxième intention également, mais possède un risque plus élevé de développement de résistance. Les antibiotiques à usage réservé (*Reserve* selon l'OMS) sont des antibiotiques de dernier recours, à utiliser uniquement après échecs thérapeutiques, ou lorsqu'un test diagnostique a été réalisé et qu'une bactérie résistante aux antibiotiques à usage courant et restreint a été identifiée.(47) Ainsi, les carbapénèmes, qui sont les β -lactamines les plus puissantes, sont considérées comme des molécules de dernière intention et sont catégorisées parmi les antibiotiques à usage restreint ou réservé (*Watch* et *Reserve*).(49) Depuis la fin des années 1990, des cas d'infections par des bactéries résistantes aux carbapénèmes sont apparus à travers le monde.(50) Dans ce contexte, l'OMS publie en 2017 une liste des combinaisons bactéries-antibiotiques prioritaires pour la recherche et le développement de nouvelles molécules antibiotiques (**tableau 3**).(51) Cette liste est une bonne indication des résistances les plus préoccupantes d'un point de vue clinique et pour lesquelles les solutions thérapeutiques avec peu d'effets indésirables deviennent rares.

Tableau 3. Liste des pathogènes bactériens prioritaires pour la découverte de nouveaux antibiotiques, publiée par l'OMS en 2017.

Priorité	Espèce	Résistance	Principal lieu d'acquisition des infections
Priorité 1 : CRITIQUE	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Résistantes aux carbapénèmes	Hôpital
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Résistantes aux carbapénèmes	Hôpital
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Résistantes aux carbapénèmes Productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE)	Hôpital + Communauté
Priorité 2 : HAUTE	<i>Enterococcus faecium</i>	Résistantes à la vancomycine	Hôpital + Communauté
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Résistantes à la méticilline Résistantes ou intermédiaires à la vancomycine	Hôpital + Communauté
	<i>Helicobacter pylori</i>	Résistantes à la clarithromycine	Communauté
	<i>Campylobacter</i> spp.	Résistantes aux fluoroquinolones	Communauté
	<i>Salmonellae</i>	Résistantes aux fluoroquinolones	Communauté
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Résistantes aux céphalosporines Résistantes aux fluoroquinolones	Communauté
Priorité 3 : MOYENNE	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Non susceptibles à la pénicilline	Communauté
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Résistantes à l'ampicilline	Communauté
	<i>Shigella</i> spp.	Résistantes aux fluoroquinolones	Communauté

Lieu d'acquisition des infections à bactéries « prioritaires ». La liste de l'OMS (**tableau 3**) réfère différentes espèces bactériennes, responsables notamment d'infections opportunistes. Selon les niches écologiques des bactéries, ces infections sont associées à des environnements d'acquisition spécifiques. Certaines bactéries causent presque exclusivement des infections lors de séjour à l'hôpital, nommées infections nosocomiales.(52) Les patients sont infectés par leurs propres micro-organismes, lors d'actes invasifs tels que les intubations ; ou par des bactéries acquises à l'hôpital lors de contacts avec d'autres malades, le personnel soignant ou l'environnement.(53) Ainsi, *A. baumannii* ou *P. aeruginosa* provoquent majoritairement des

infections nosocomiales. La résistance aux carbapénèmes est classée comme priorité critique pour ces deux bactéries pathogènes, du fait du peu de traitements efficaces disponibles et de la mortalité élevée associées aux infections.(54) Les *S. aureus* résistants à la méticilline sont également à l'origine d'infections nosocomiales, bien que certaines souches soient responsables d'infections acquises en communauté.(55) C'est aussi le cas des Entérobactéries productrices de BLSE.(56) D'autres espèces bactériennes s'acquièrent majoritairement en milieu communautaire. Dans les pays à revenus élevés, des *Shigella sonnei* multi-résistantes, causant des infections gastro-intestinales, se transmettent principalement par contact inter-humain direct, notamment par voie sexuelle entre hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes.(57)

Fardeaux de mortalité. Récemment, le fardeau de mortalité directement attribuable à la résistance bactérienne aux antibiotiques a été estimé à 1,27 millions de morts dans le monde pour l'année 2019 (intervalle d'incertitude (IC) à 95% : [0,911–1,71]), toutes bactéries confondues.(58) Cette estimation a été réalisée en combinant des données hétérogènes issues de la surveillance, de la littérature, d'essais cliniques et d'une modélisation pour les données manquantes. Selon les espèces bactériennes, ce fardeau varie considérablement. Le fardeau attribuable à la résistance aux antibiotiques chez *E. coli* est le plus élevé, avec 219 000 décès estimés en 2019 (IC à 95% : [152 000–316 000]) ; suivi par *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* et *P. aeruginosa*.(58) Ces espèces sont d'ailleurs toutes référencées comme prioritaires pour la recherche de nouveaux antibiotiques par l'OMS (**tableau 3**). Les bactéries résistantes aux antibiotiques n'épargnent aucun continent, avec les taux de mortalité attribuables à la résistance aux antibiotiques les plus élevés observés en Afrique subsaharienne avec 23,7 décès estimés pour 100 000 habitants en 2019 [18,2–30,7].(58) Néanmoins, le pourcentage attribuable à la résistance aux antibiotiques parmi toutes les morts infectieuses est parmi les plus bas dans cette région (6,7% [5,7-7,7]) ; le plus haut étant estimé en Europe de l'Est (13,3% [11,7-15,0]).(58) La part de décès attribuables à la résistance aux antibiotiques pour chaque espèce bactérienne est notablement différente selon les régions du monde, avec *S. aureus* résistants dominants dans les pays à revenus élevés ; les *E. coli* résistantes en Europe centrale, de l'Est et Asie centrale ainsi qu'en Amérique latine et Caraïbes ;

les *A. baumannii* résistants en Asie du Sud-Est, de l'Est et Océanie ; et les *K. pneumoniae* et *S. pneumoniae* résistants en Afrique sub-saharienne (**figure 4**).⁽⁵⁸⁾

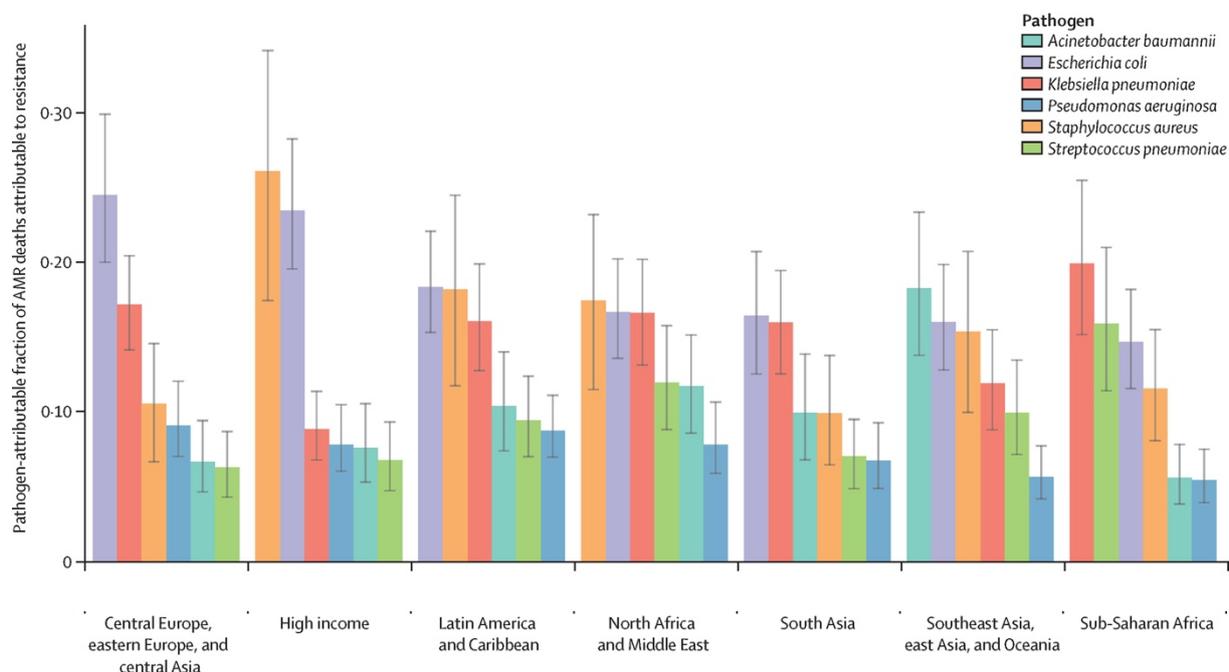


Figure 4. **Fraction attribuable des décès attribuables à la résistance aux antibiotiques pour les six espèces bactériennes principales, par région du monde en 2019.**

Régions du monde sur l'axe des abscisses : Europe centrale, de l'Est et Asie centrale ; Pays à revenus élevés ; Amérique latine et Caraïbes ; Afrique du Nord et Moyen-Orient ; Asie du Sud ; Asie du Sud-Est, de l'Est et Océanie et Afrique sub-saharienne. Figure issue de l'article scientifique « *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis.* », *Antimicrobial Resistance Collaborators, The Lancet*, 2022.⁽⁵⁸⁾

e. Conséquences de la résistance aux antibiotiques sur la santé et le soin.

Les infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques ont des conséquences nombreuses, à la fois sur la santé individuelle et sur les systèmes de soin.⁽⁵⁹⁾

Délai dans l'administration d'une antibiothérapie efficace. Pour des patients hospitalisés, une infection à bactérie résistante entraîne des durées d'hospitalisation plus longues due à un délai dans l'administration d'une antibiothérapie efficace.⁽⁶⁰⁾ Ce délai laisse plus de chance à l'infection de s'aggraver, entraîne des coûts de traitements et de tests diagnostiques plus élevés, et finalement conduit à des issues cliniques plus graves pour les patients comme une

admission en soins intensifs et une mortalité plus élevée.(60–62) Pour les patients en soins de ville, cela peut conduire à un risque d'hospitalisation plus élevé.

Utilisation de molécules plus toxiques. Après un échec thérapeutique à la suite de l'administration d'un antibiotique de première intention, un patient peut recevoir un antibiotique de dernière intention – si le pays ou l'hôpital y ont accès. Certains de ces antibiotiques peuvent conduire à des effets secondaires plus sérieux, ou à des doses de traitement plus élevées. Par exemple, la colistine, uniquement conseillée par l'OMS en dernier recours lors d'infections par des BMR,(47) a de sérieux effets neurotoxiques et néphrotoxiques sur les patients.(63)

Impasses thérapeutiques. Dans les scénarios extrêmes, les cliniciens se retrouvent face à des impasses thérapeutiques, où aucune molécule antibiotique ne fonctionne pour contrôler une infection due à une bactérie résistante. Cela peut rendre nécessaire des opérations, comme l'ablation chirurgicale des tissus infectés dans des cas d'infections à *P. aeruginosa* multi-résistantes ;(64) et conduire à des complications plaçant les patients dans des situations de vulnérabilité extrême ou au décès.(7)

Désorganisation des systèmes de soins. L'identification de bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques à l'intérieur de services ou de structures hospitalières, peut mener, en France notamment, à des mesures de contrôles des infections spécifiques, et dans les cas extrêmes à des fermetures de services ou des annulations d'opérations.(65) Ceci peut entraîner des délais supplémentaires de soins pour d'autres types d'interventions ou de traitements.(7)

Toutes ces conséquences ont un coût, et imposent un fardeau économique à long terme sur les systèmes de santé des pays. Les coûts annuels associés aux complications dues à des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques ont été estimés à 3,5 milliards de dollars américains parmi 33 pays de l'OCDE.(66)

2. Les différentes échelles de l'émergence et de la dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques.

Afin de réduire le fardeau de morbi-mortalité lié aux infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques, il est crucial de comprendre au mieux les mécanismes sous-jacents à leur émergence et à leur dissémination locale et mondiale. La résistance aux antibiotiques étant un phénomène multi-échelle, son étude nécessite la contribution de différentes approches complémentaires : microbiologie, évolution expérimentale, modèles animaux, essais cliniques, épidémiologie, ou encore modélisation mathématique. Cette dernière a l'avantage de permettre l'étude combinée de toutes ces échelles, mais nécessite des hypothèses biologiques et des données issues des autres approches. De manière schématique, les trois échelles d'étude de la résistance aux antibiotiques sont l'échelle microscopique, l'échelle de l'hôte et l'échelle populationnelle (**figure 5**). Des questions scientifiques, partiellement élucidées et pertinentes pour la modélisation de l'émergence, de la sélection et de la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques, peuvent être soulevées à chacune de ces échelles.

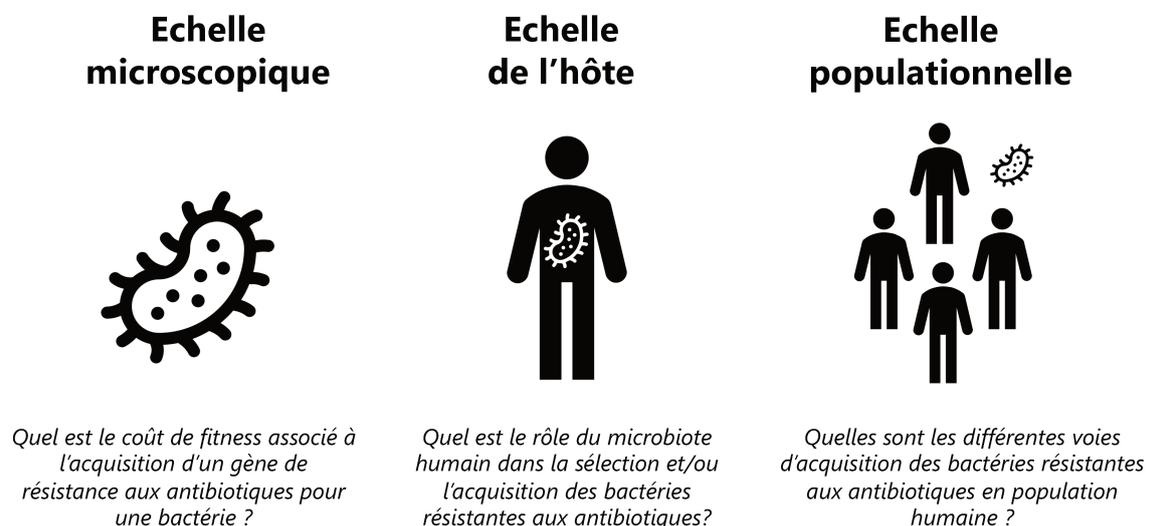


Figure 5. **Échelles schématiques d'études de l'émergence et de la dissémination de la résistance aux antibiotiques, et un exemple de question scientifique à chaque échelle.** *Échelle microscopique*, de la bactérie et des populations bactériennes. *Échelle de l'hôte*, au sein du corps humain et des microbiotes. *Échelle populationnelle*, au sein des populations hôtes des bactéries résistantes aux antibiotiques.

a. L'échelle microscopique.

Pour pouvoir modéliser la dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques à l'échelle mondiale, il est d'abord crucial de comprendre les conditions favorables à leur émergence et à l'acquisition des gènes de résistance aux antibiotiques, les coûts associés à cette résistance acquise, ou encore l'impact de la résistance aux antibiotiques sur les capacités de colonisation ou de transmission de ces bactéries.

Émergence de la résistance aux antibiotiques. Dans l'environnement, la résistance aux antibiotiques est le reflet de l'évolution bactérienne face à des expositions antibiotiques dérivées de micro-organismes producteurs (champignons, bactéries saprophytes, etc.). Certains gènes codant pour des β -lactamases sont estimés vieux de milliards d'années et illustrent une évolution ancienne chez des bactéries environnementales.(67) Néanmoins, certaines études suggèrent une interaction plus complexe qu'un seul avantage compétitif dans l'environnement local entre les micro-organismes producteurs d'antibiotiques et leurs voisins.(68) Il a été montré que des concentrations sub-létales d'antibiotiques, tout en sélectionnant pour la résistance, ont également des effets sur la physiologie bactérienne, augmentant les taux de mutation ou influençant l'expression génique microbienne.(69) Ainsi, bien que de nombreux micro-organismes produisent naturellement des antibiotiques, peu de preuves suggèrent que cela contribue de manière significative à la sélection de micro-organismes résistants aux antibiotiques dans l'environnement.(70) Par conséquent, les usages humains, animaux et agricoles des antibiotiques semblent être les facteurs principaux de l'émergence de la résistance chez les bactéries pathogènes et commensales des humains. Cette émergence peut résulter de phénomènes de capture de gènes de résistance provenant de bactéries de l'environnement. Cela a été documenté pour la capture des gènes *bla*_{CTX-M} de souches environnementales de l'espèce *Kluyvera* sur des plasmides qui ont disséminés parmi des souches cliniques d'Entérobactéries.(71) La résistance à des antibiotiques synthétiques émerge également. C'est le cas par exemple de la résistance aux fluoroquinolones chez de nombreuses bactéries dont *E. coli* et *K. pneumoniae*. Cette résistance est conférée par des mutations dans les gènes *gyrA* et *parC* codant pour les cibles de ces antibiotiques ou par une

augmentation de l'efflux.(72) Malgré une certaine connaissance de ces mécanismes d'émergence, la plupart des facteurs les facilitant sont encore peu ou mal compris.(70)

Mobilité des gènes de résistance aux antibiotiques. Les éléments génétiques mobiles (EGM) sont vecteurs de la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques au sein des populations bactériennes. Il est donc essentiel de comprendre les conditions à cette mobilité. *In vitro*, il est suggéré que la survenue et la vitesse des transferts peuvent être augmentées par la présence d'antibiotiques,(73) ou par d'autres facteurs comme le pH et la température.(74, 75) *In vivo*, des facteurs supplémentaires pourraient favoriser ces transferts, tels que des dynamiques de prédation inter-espèces, illustrées chez *Acinetobacter*,(76) ou l'inflammation de l'hôte.(77) Une étude rapporte d'ailleurs des fréquences d'échanges du gène *bla_{OXA-48}* codant pour la carbapénémase OXA-48 entre *E. coli* et *K. pneumoniae* plus élevées *in vivo* (modèle animal) que *in vitro*.(78) L'éventail d'hôtes possibles des plasmides est aussi une question centrale dans la dissémination de la résistance aux antibiotiques au sein des populations bactériennes : plus cet éventail est grand, plus les possibilités d'échanges et de capture de gènes de résistance aux antibiotiques augmentent. De plus, certaines bactéries responsables d'infection sont en contacts avec de nombreuses autres espèces bactériennes, à la fois dans les microbiotes humains et animaux, et dans l'environnement. De nombreux contacts bactériens couplés à la circulation de plasmides possédant de large spectre d'hôtes peuvent alors favoriser l'acquisition fréquente de gènes de résistance aux antibiotiques qui seront par la suite sélectionnés par la prise d'antibiotique.(75) Une étude génomique récente montre que les structures de base de plasmides issus de souches cliniques et environnementales collectées en Angleterre sur 12 ans sont similaires entre plusieurs espèces bactériennes et plusieurs niches écologiques telles que les infections humaines, le bétail, les eaux usées ou les cours d'eau.(79) Ces similarités suggèrent des mouvements plasmidiques fréquents entre plusieurs réservoirs. Toutefois, les conditions favorisant ou limitant les événements de transfert horizontal de gènes au sein et entre ces réservoirs sont encore mal connues ; ainsi que les facteurs favorisant la persistance des plasmides ou autres EGM au sein des populations bactériennes en l'absence de facteur de sélection.(75, 77)

Coût de fitness lié à l'acquisition de la résistance aux antibiotiques. Les théories évolutives prédisent que l'acquisition de la résistance aux antibiotiques s'accompagne d'un coût pour la survie de la bactérie en l'absence d'antibiotiques.(33) Dans le cadre de cette thèse, nous utilisons le terme de coût de *fitness* associé à la résistance. Ce postulat a alimenté l'espoir qu'une réduction de l'utilisation d'antibiotiques entraînerait une diminution de la fréquence des bactéries résistantes aux antibiotiques. Cependant, plusieurs phénomènes semblent faire obstacle à cette réversibilité. Les coûts de *fitness* associés à certaines mutations ou à l'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques peuvent être relativement faibles. L'acquisition de mutations compensatoires supplémentaires peuvent aussi atténuer ces coûts de *fitness* pour la bactérie. Une fréquence élevée de conjugaison des plasmides, notamment porteurs de gènes de résistance aux antibiotiques, peuvent également assurer leur maintien dans la population en l'absence d'antibiotiques Enfin, des mécanismes de co-sélection par certains antibiotiques peuvent maintenir la présence de bactéries résistantes à d'autres antibiotiques en population.(33) Pour prédire la réversibilité, il est donc important de quantifier ce coût de *fitness* associé à la résistance aux antibiotiques. *In vitro*, ce coût se répercute par un taux de croissance diminué des souches résistantes aux antibiotiques par rapport aux souches sensibles ; *in vivo* par un pouvoir invasif ou de virulence moindre, les rendant moins compétitives au sein de leur niche écologique ; et d'un point de vue épidémiologique par une transmission moindre en population.(33) Chez certaines espèces bactériennes, des résistances conférées par des mutations chromosomiques sélectionnées *in vitro* sont associés à un coût de *fitness* élevé, tels que la résistance à la fosfomycine chez *E. coli*, et sont peu détectées parmi les souches cliniques.(80) Pour d'autres combinaisons bactéries-antibiotiques, ce coût est variable selon les mutations comme illustré par la résistance aux quinolones chez *P. aeruginosa*.(81, 82) Chez les Entérobactéries, l'acquisition des gènes de résistance aux antibiotiques via des plasmides serait moins coûteux que l'accumulation de mutations sur le chromosome.(83, 84) En vie réelle, des études cliniques mettant en place une réduction ou un arrêt de la consommation de certaines molécules antibiotiques en communauté montre que la réversibilité de la résistance est très lente (de l'ordre des mois ou années) voire non-existante.(33, 85) Aujourd'hui, il est donc nécessaire d'étudier l'hétérogénéité de ce coût de *fitness* associé à la résistance aux antibiotiques en conditions réelles, afin de modéliser

correctement la transmission de souches bactériennes résistantes et de mieux prédire l'impact de la réduction de l'usage d'antibiotiques sur les proportions de résistance aux antibiotiques en population.

Capacité de colonisation et de transmission. Pour que les bactéries résistantes aux antibiotiques imposent un fardeau sur la santé publique, il faut qu'elles aient la capacité de coloniser, d'infecter et d'être transmises avec succès. Certains mécanismes de tolérance phénotypique aux antibiotiques sont ainsi associés à des infections à succès, comme la formation de biofilms bactériens. Un biofilm est un ensemble structuré de bactéries intégré dans une matrice polymérique auto-produite composée de polysaccharides, de protéines et d'ADN.(86) Les biofilms bactériens sont associés à des infections chroniques car ils confèrent une tolérance accrue aux antibiotiques ainsi qu'une résistance à la phagocytose et à d'autres composants du système immunitaire humain.(86) La persistance d'infections staphylococciques liées à des corps étrangers ou les infections pulmonaires chroniques à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose sont notamment due à la formation de biofilms.(86) Par ailleurs, l'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques par des souches bactériennes possédant une forte virulence et une grande transmissibilité inter-hôtes peut garantir le maintien de la résistance aux antibiotiques au niveau populationnel. Le succès de la diffusion mondiale des souches épidémiques clonales *E. coli* ST131 résistantes aux fluoroquinolones et productrices de BLSE en est une illustration.(87) En effet, le lignage ST131 a émergé indépendamment de la résistance aux antibiotiques, qui a été acquise dans un second temps.(88) C'est donc une combinaison d'événements indépendants qui a mené à son succès mondial : la capture réussie du gène *bla*_{CTX-M} par des éléments génétiques mobiles (séquences d'insertions et plasmides) ; l'acquisition de ces éléments, notamment les plasmides, par des clones bactériens virulents et transmissibles ; un faible coût de *fitness* associé à la production de CTX-M ; et enfin une forte pression de sélection exercée par l'utilisation massive de céphalosporines et de fluoroquinolones.(71)

b. L'échelle de l'hôte.

Les interactions entre les multiples bactéries cohabitant dans le microbiote, ainsi que les interactions de ces bactéries avec l'hôte et notamment son système immunitaire, peuvent fortement moduler la sélection et la transmission de la résistance aux antibiotiques. Des stimuli externes, comme la prise d'antibiotiques, peuvent aussi façonner l'évolution des populations bactériennes à l'échelle de l'hôte.

Le microbiote humain. Le microbiote humain est l'ensemble des micro-organismes et des bactéries commensales qui cohabitent au sein du corps humain de manière saine.(89) Ces différentes espèces bactériennes vivent dans un ou plusieurs écosystèmes liés à l'hôte, tel que les microbiotes intestinal, nasal ou vaginal. Après une mise en place progressive dans la petite enfance, la composition des microbiotes devient assez stable au cours du temps, mais évoluera à nouveau au cours du vieillissement.(90) Le microbiote intestinal d'un individu adulte est par exemple constitué d'environ 10^{13} cellules bactériennes.(90, 91) Il est composé d'environ 1000 espèces bactériennes, issues de familles caractéristiques comme les Actinobactéries, les Bacteroidetes, les Firmicutes ou encore les Lactobacilles chez la plupart des individus sains.(89, 92) Des espèces bactériennes sont aussi caractéristiques de certaines niches, et sont différemment présentes dans la population. Par exemple, *E. coli* est un commensal intestinal, présent chez plus de 90% de la population humaine adulte.(93) Au contraire, *S. pneumoniae* est un commensal des voies respiratoires, présents chez moins de 10% de la population.(94) En Europe, un portage sain chez 27% des enfants et 3% des adultes est observé sur la période 2010-2011.(95) Le microbiote est étudié depuis plusieurs décennies pour son rôle à la fois dans la "bonne" santé humaine et dans de nombreuses maladies. Néanmoins, il n'y a pas encore de consensus dans la communauté scientifique qui permet de distinguer la composition bactérienne pour un microbiote « sain » d'un microbiote « malade ».(89) Les fonctions majeures des bactéries commensales dans un état sain, connues jusqu'ici, sont des rôles métaboliques et nutritionnels, de modulation immunitaire, mais aussi de protection contre la colonisation de bactéries pathogènes.(89)

Le microbiote, réservoir de gènes de résistance aux antibiotiques. Des études métagénomiques révèlent l'immense diversité des gènes de résistance aux antibiotiques présents dans le

microbiote humain.(96) C'est donc un réservoir potentiel qui pourrait contribuer à l'émergence future de la résistance aux antibiotiques chez des bactéries pathogènes de l'humain. Néanmoins, certaines études suggèrent que le partage de gènes de résistance aux antibiotiques entre bactéries commensales et pathogènes, opportunistes ou non, sont peu fréquents.(97) Des phénomènes de coévolution et de transferts de gènes sont toutefois observés. Un exemple caractéristique est la résistance aux pénicillines chez les streptocoques, qui sont nombreux à cohabiter dans le microbiote nasal. Un transfert génique interspécifique unidirectionnel entre *Streptococcus mitis* et *S. pneumoniae* a ainsi permis à *S. pneumoniae* d'acquérir des gènes codant pour des PLP moins sensibles aux β -lactamines.(98, 99) En 2022, les *S. pneumoniae* non-susceptibles aux pénicillines sont fréquentes, et les taux observés en infection varient de 3% à 47% en Europe.(100) Malgré une meilleure compréhension du rôle du microbiote dans l'acquisition de la résistance aux antibiotiques, beaucoup de questions restent en suspens concernant les facteurs qui contrôlent l'évolution microbienne intra-hôte, notamment les interactions inter- et intra-espèces ou encore les conditions favorisant les événements de transferts horizontaux dans le microbiote.(77, 101)

Perturbation du microbiote par les antibiotiques. La prise d'antibiotiques perturbe fortement la composition du microbiote, notamment en réduisant l'abondance et la diversité des bactéries commensales – un état appelé dysbiose.(102) L'effet de la dysbiose induite par les antibiotiques sur la sélection de la résistance aux antibiotiques est double (**figure 6**). Tout d'abord, en provoquant une diminution des populations commensales, la dysbiose réduit l'effet barrière face à une colonisation exogène, et augmente le risque de colonisation de l'hôte par une bactérie pathogène résistante ou non.(102) Ensuite, les antibiotiques mènent à la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques préexistantes dans le microbiote et à leur prolifération. Le risque d'infection ultérieure par ces souches bactériennes résistantes endogènes devient plus élevé du fait de leur dominance nouvelle dans le microbiote, par rapport aux populations sensibles. Ainsi, les microbiotes exposés aux antibiotiques sont le lieu de l'évolution et de la sélection de la résistance à la fois chez les bactéries pathogènes responsables d'une infection pour laquelle le patient a commencé une antibiothérapie ; et chez les bactéries commensales qui peuvent causer des infections opportunistes a posteriori (sélection *bystander*).⁽²¹⁾ Stracy

et collègues ont séquencé les génomes de centaines de souches bactériennes d'infections successives des voies urinaires et des plaies, pré- et post-traitement antibiotique.(103) Ils ont montré que l'émergence de la résistance lors d'une deuxième infection, fréquente dans leur étude, n'était pas causée par une évolution de la résistance via des mutations *de novo* chez la bactérie responsable de la première infection, mais était le fait d'une nouvelle souche résistante aux antibiotiques, endogène et sélectionnée lors de la première antibiothérapie.(103)

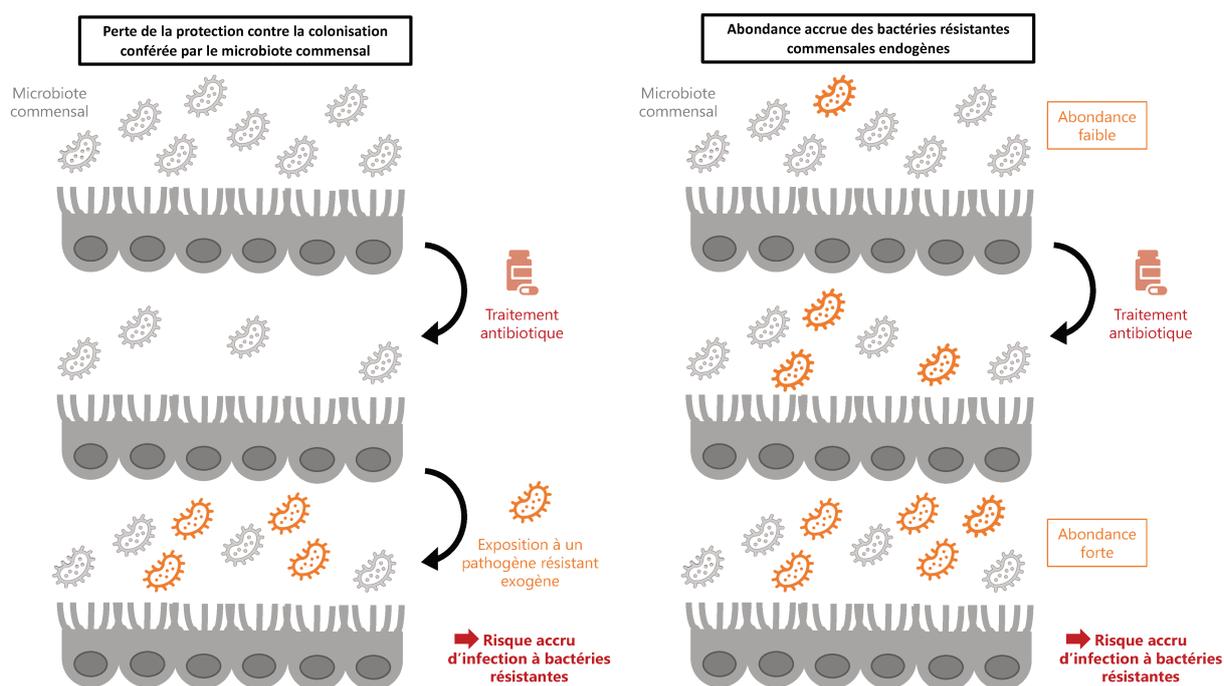


Figure 6. **Mécanismes favorisant l'infection par des bactéries résistantes aux antibiotiques à la suite d'un traitement antibiotique, au sein du microbiote humain.**

A gauche, perte de la protection contre la colonisation exogène conférée normalement par le microbiote commensal. A droite, abondance accrue des bactéries commensales résistantes endogènes. Les bactéries de couleur grise sont sensibles au traitement antibiotique, alors que les bactéries de couleur orange y sont résistantes. Figure inspirée de de Nies, *Nat Rev Microbiol*, 2023.(102)

c. L'échelle de la population.

La résistance aux antibiotiques est aussi omniprésente que les bactéries elles-mêmes, et des gènes de résistance aux antibiotiques peuvent être retrouvés chez l'humain, les animaux, dans l'eau ou l'environnement. L'étude de l'exposition des hôtes humains aux antibiotiques et aux

différents réservoirs des bactéries résistantes aux antibiotiques permet de mieux comprendre les voies de transmission principales de ces bactéries en population.

Voies de transmission. Les voies de transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques sont variées, allant de contacts inter-humains proches, d'expositions professionnelles animaux-humains, à l'allaitement maternel ou encore à l'ingestion de nourriture. La contribution exacte des différentes voies de transmission au nombre total d'acquisitions des bactéries résistantes aux antibiotiques reste peu connue.(104, 105) Une quantification précise de cette contribution nécessite de connaître à la fois la probabilité de devenir colonisé lorsqu'un individu est exposé et la fréquence de ces expositions.(105) Malgré un manque de connaissances, des études issues de différents domaines permettent de mettre en lumière des voies de transmission probables pour différentes bactéries résistantes aux antibiotiques. Les études épidémiologiques notamment permettent le calcul de risques relatifs ou d'*odds ratio* entre la colonisation et/ou infection par des bactéries et une exposition donnée. Les études génomiques, quant à elles, fournissent des informations sur le pourcentage d'identité génétique entre les génomes de bactéries résistantes aux antibiotiques isolées dans différents réservoirs et permettent de mettre en évidence des transmissions intersectorielles récentes.

Transmission inter-humaine. Les transmissions inter-humaines de bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent avoir lieu dans des contextes distincts, tels que l'hôpital et la communauté. A l'hôpital, la fréquence des traitements antibiotiques est élevée, menant à de multiples opportunités d'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Les contacts proches et fréquents entre soignants et patients porteurs de bactéries résistantes aux antibiotiques ainsi qu'entre patients favorisent leur transmission, notamment les *K. pneumoniae* productrices de BLSE.(106) Hors de l'hôpital, de nombreuses pratiques peuvent favoriser la sélection et la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques. Certaines sont plus spécifiques aux pays à revenus faibles ou intermédiaires. La forte densité de population observée dans certaines régions augmente le risque de propagation, notamment pour les bactéries à transmission aérienne (mauvaise ventilation par exemple).(107) Les défaillances en matière d'accès à l'eau potable, d'assainissement et d'hygiène, connus sous le

concept WASH (*wash, sanitation, hygiene*), favorisent également des pratiques qui exacerbent la transmission oro-fécale d'organismes résistants aux antibiotiques.(108) Ainsi, le réservoir humain est une voie probablement significative de transmission pour les *E. coli* résistantes aux antibiotiques.(105) Une étude génomique montre par exemple que plus de la moitié des membres d'un foyer ont acquis une souche de *E. coli* productrice de BLSE génétiquement identique à celle présente dans les urines d'un patient index.(109)

Réservoir environnemental. L'environnement pourrait contribuer de différentes manières à la transmission de la résistance aux antibiotiques chez l'humain. D'une part, le réservoir environnemental pourrait être un intermédiaire « passif » de la transmission inter-humaine. Là où les mesures WASH sont peu respectées, l'eau contaminée pourrait être vecteur de dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques à transmission oro-fécale.(110) L'ingestion de nourriture, comme des légumes contaminés, pourraient aussi représenter une voie de transmission possible.(104) Les questions centrales ici seraient de savoir comment et combien de temps les bactéries résistantes aux antibiotiques persistent dans l'environnement. D'autre part, le réservoir environnemental pourrait jouer un rôle plus « actif » de sélection et d'amplification de la résistance aux antibiotiques. L'activité humaine est responsable de pollutions qui accroissent les concentrations d'antibiotiques et de bactéries résistantes aux antibiotiques dans l'environnement.(68) Certains antibiotiques comme les tétracyclines ou les fluoroquinolones ne sont pas ou peu métabolisés, et sont chimiquement stables. Leur rejet avec les excréments humains et animaux polluent les stations d'épuration ou directement les eaux ou les sols. De plus, les stations d'épuration ou de gestion des déchets issus de l'élevages sont également fréquemment contaminées par des gènes de résistance aux antibiotiques.(111, 112) Mais la répercussion de cette contamination environnementale par les antibiotiques ou les gènes de résistance aux antibiotiques sur la santé humaine, et les possibilités de transmissions de l'environnement vers l'humain, sont encore peu comprises et quantifiées.(104)

Réservoir animal. Le réservoir animal pourrait également jouer un rôle dans l'acquisition de bactéries résistantes aux antibiotiques chez l'humain, par contacts directs ou par des aliments

contaminés.(104) Ainsi, les transmissions pourraient s'effectuer via le contact de populations spécifiques comme les agriculteurs, les éleveurs ou les vétérinaires avec des animaux d'élevage ; ou via le contact de la population générale avec des animaux de compagnie ou sauvages.(113) Les études génomiques permettent notamment d'identifier ces transmissions humains/animaux. Une étude menée à Nairobi au Kenya, a analysé des souches de *E. coli* isolées d'échantillons humains, du bétail et de la faune domestique dans 99 foyers afin d'étudier leur distribution parmi ces différents hôtes.(114) Les auteurs retrouvent des preuves génomiques de partage clonal récent entre humains et bétail, mais montrent que la structure des populations d'*E. coli*, notamment leur résistome, reste principalement influencé par le foyer et le type d'hôte. Une méta-analyse par Muloi et collègues montre également que les transmissions par contacts directs entre humains et animaux sont possibles, mais que la directionnalisation de ces transmissions n'est pas systématiquement inférée dans les études.(115) Les aliments contaminés, notamment la viande, représentent aussi une part non-négligeable des voies de transmissions pour certaines infections communautaires telles que les infections urinaires à *E. coli* ST131,(116) et pourraient être vecteur de la dissémination de la résistance aux antibiotiques.

Les voyages. Dans un monde interconnecté, les voyages favorisent la dissémination de la résistance aux antibiotiques à l'échelle planétaire. D'une part, il est bien documenté que les transferts de patients entre pays, impliquant un contact avec des établissements de soins, peuvent propager les bactéries résistantes aux antibiotiques à l'hôpital.(117) Des études génomiques suggèrent que l'introduction en Europe d'Entérobactéries productrices de NDM-1, dont le gène est porté par un plasmide et confère une résistance aux carbapénèmes, est associée à des patients ayant reçu des soins hospitaliers administrés en Inde.(118) Le tourisme médical, pratiqué pour des procédures spécifiques moins chères ou plus accessibles dans d'autres pays, pourrait aussi favoriser les contacts entre systèmes hospitaliers et contribuer à propager la résistance aux antibiotiques. Par exemple, il a été suggéré que le tourisme médical a permis l'introduction d'Entérocoques résistants à la vancomycine à Singapour.(117) D'autre part, le tourisme international, qui n'implique pas forcément un contact avec un établissement de soin, s'est intensifié ces dernières décennies.(117) Des conduites à risque pour l'acquisition

de bactéries résistantes aux antibiotiques ont lieu lors de ces voyages, comme l'usage d'antibiotiques en prophylaxie ou en réponse à une infection, la consommation de nourriture contaminée, le manque d'hygiène, etc. (119) Différentes études épidémiologiques menées en Europe montrent des forts taux de colonisation intestinale par des Entérobactéries productrices de BLSE chez des individus revenant de voyages internationaux.(120) Les voyages en Afrique du Nord et en Asie sont fréquemment retrouvés comme facteur de risque de colonisation par ces bactéries.(117, 121, 122) Néanmoins, la contribution de ces portages asymptomatiques fréquents à la suite de voyages dans la transmission locale de certaines bactéries résistantes aux antibiotiques déjà endémiques est encore inconnue.

Vision « Une Seule Santé » et Santé mondiale. La sélection et la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques se produit à une échelle locale, au sein d'un hôpital, d'un foyer ou d'une communauté, et affecte la santé humaine lorsqu'elles causent des infections. Les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent colonisées différents écosystèmes, par des transmissions ou contaminations humains/environnements bidirectionnelles. C'est l'approche « Une Seule Santé » où la santé de l'un de ces écosystèmes peut affecter la santé des autres, y compris la santé humaine. La santé mondiale traite quant à elle de la communication entre ces écosystèmes locaux et des conditions qui facilitent la propagation mondiale de la résistance aux antibiotiques. Cela peut se produire aussi bien par les voyages que par le biais d'animaux migrateurs ou de phénomènes naturels climatiques, qui peuvent étendre les zones géographiques affectées (**figure 7**).(123)

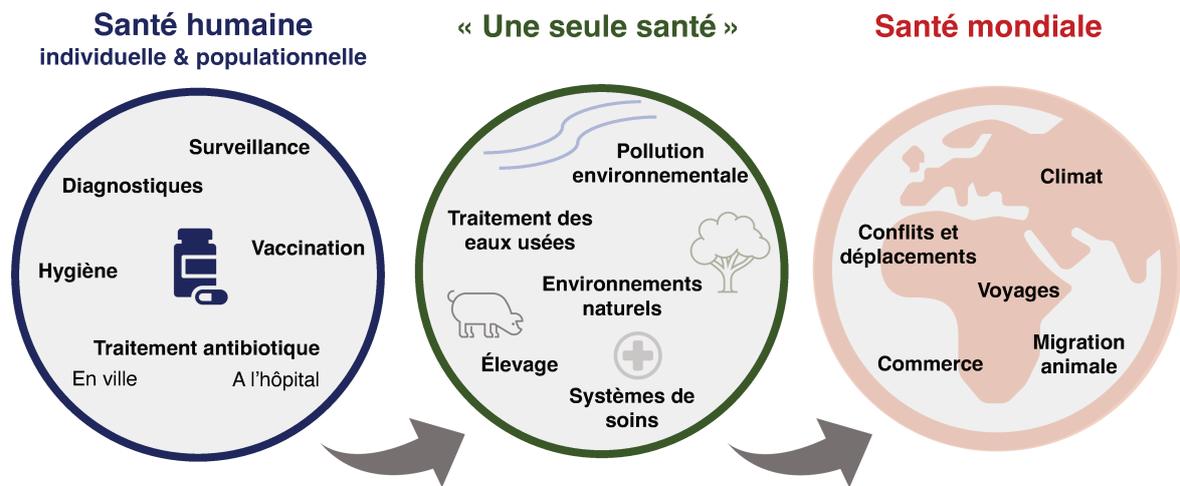


Figure 7. **Moteurs de l'émergence et de la dissémination de la résistance bactérienne aux antibiotiques en population, à travers les perspectives de santé humaine, de santé des écosystèmes (« Une seule santé ») et de santé mondiale.**

Dans la vision « Une Seule Santé », la santé des humains, des animaux et de l'environnement sont considérés comme interdépendantes.(124) Ce concept se concentre sur le rôle des différents écosystèmes, interconnectés et géographiquement proches, dans l'émergence et la dissémination de la résistance aux antibiotiques. Dans la vision « Santé mondiale », le contrôle de la résistance aux antibiotiques passe par une approche planétaire, dans un monde interconnecté à la fois à travers les activités humaines et par des événements climatiques. Ce concept aborde les conditions qui facilitent la propagation mondiale de la résistance aux antibiotiques et repose sur l'idée que son contrôle nécessite des actions politiques et socioéconomiques intégrées de la part des pays et des organisations internationales.(123) Figure inspirée de Hernando-Amado, *Nat Microbiol*, 2019 et Holmes, *The Lancet*, 2016.(70, 123)

3. Surveillance mondiale de la résistance aux antibiotiques et de la consommation d'antibiotiques.

Afin de guider les choix d'antibiothérapies en clinique et évaluer l'impact des interventions de santé publique qui vise à diminuer le fardeau de la résistance aux antibiotiques, il est nécessaire de surveiller l'évolution de la résistance chez différentes espèces bactériennes. Pour cela, des données cliniques de sensibilité bactérienne aux antibiotiques sont collectées par différents systèmes de surveillance. En parallèle de la résistance, des suivis de la consommation d'antibiotiques en médecine humaine sont mis en place. Ces différentes données sont aussi essentielles pour mieux étudier et modéliser la sélection et la transmission de la résistance aux antibiotiques en population.

a. Tester et détecter la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Les systèmes de tests de sensibilité aux antibiotiques (*antibiotic susceptibility testing*, AST) regroupent l'ensemble des processus diagnostiques qui permettent l'évaluation phénotypique et/ou génotypique de la sensibilité ou de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries (**figure 8**).⁽¹²⁵⁾

Tests de sensibilité phénotypique. L'antibiogramme est un test microbiologique qui détecte la résistance phénotypique d'une souche bactérienne en comparant sa croissance en présence de différentes concentrations standardisées d'antibiotique. La norme de référence pour mesurer la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique est la concentration minimale inhibitrice (CMI) de cet antibiotique vis-à-vis de la bactérie testée.⁽¹²⁵⁾ La CMI est la plus petite concentration d'antibiotique en milligrammes par litre (mg/L) pour laquelle la croissance d'une souche bactérienne est inhibée, définie sur une échelle logarithmique en base 2. Les méthodes traditionnelles de tests de sensibilité aux antibiotiques qui permettent de déterminer des CMI comprennent entre autres la microdilution en bouillon (milieu liquide) et la diffusion en milieu gélosé à partir de disques (milieu solide). Pour la détection en milieu liquide, l'analyse se base sur l'absence de turbidité visible après incubation (**figure 8B**). Pour la détection en milieu solide, l'analyse se base sur la mesure d'un diamètre d'inhibition de la croissance bactérienne autour du disque après incubation (**figure 8C**). A partir des valeurs de CMI ou de diamètre

d'inhibition, un statut est attribué à la souche bactérienne selon un seuil standardisé : résistante, intermédiaire ou sensible à un antibiotique. Ces seuils arbitraires sont définis sur des bases cliniques correspondant à la possibilité d'éliminer ou non la bactérie, et déterminés par des agences de référence telles que la *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* ou l'équivalent américain le *Clinical and Laboratory Standards Institute*. En clinique, pour les bactéries à croissance rapide comme *E. coli*, et après isolement, un délai de 18 heures après inoculation est observé avant l'obtention des résultats issus de ces méthodes traditionnelles.(126) Dans l'attente de ces résultats, une antibiothérapie de première intention est prescrite ; et correspond souvent à un antibiotique à large spectre afin de couvrir toutes les bactéries potentiellement impliquées dans l'infection suspectée. (126) Cette antibiothérapie est appelée empirique ou probabiliste car basée sur la probabilité d'identifier un type de bactéries avec une résistance acquise aux antibiotiques.(126)

Détection de la résistance aux antibiotiques. Selon van Belkum et collègues, les tests de sensibilité phénotypique décrits ci-dessus sont définis comme une procédure microbiologique où un seul organisme est cultivé dans un milieu solide ou liquide en présence d'un antibiotique. En revanche, le terme de « détection de la résistance aux antibiotiques » est utilisé pour décrire des méthodes qui détectent des signatures génomiques ou protéomiques permettant de prédire la résistance aux antibiotiques.(125) Au niveau génotypique, la présence de gènes de résistance aux antibiotiques peut être détecté par technique de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ou lors d'un séquençage à haut débit du génome entier de la souche bactérienne en question (**figure 8A**). Leur présence est un marqueur de résistance dite génétique ou génomique mais n'indique pas nécessairement une résistance phénotypique à un antibiotique. Le phénotype dépendra de la production d'une protéine fonctionnelle et d'autres conditions environnementales.(125) Les séquences génétiques de nombreux gènes de résistance aux antibiotiques sont stockées dans des bases de données telles que les bases *Comprehensive Antibiotic Resistance Database* ou ResFinder.(127, 128) Des méthodes moléculaires reposant sur la détection de protéines et d'enzymes conférant une résistance, telles que les β -lactamases, existent également.(125)

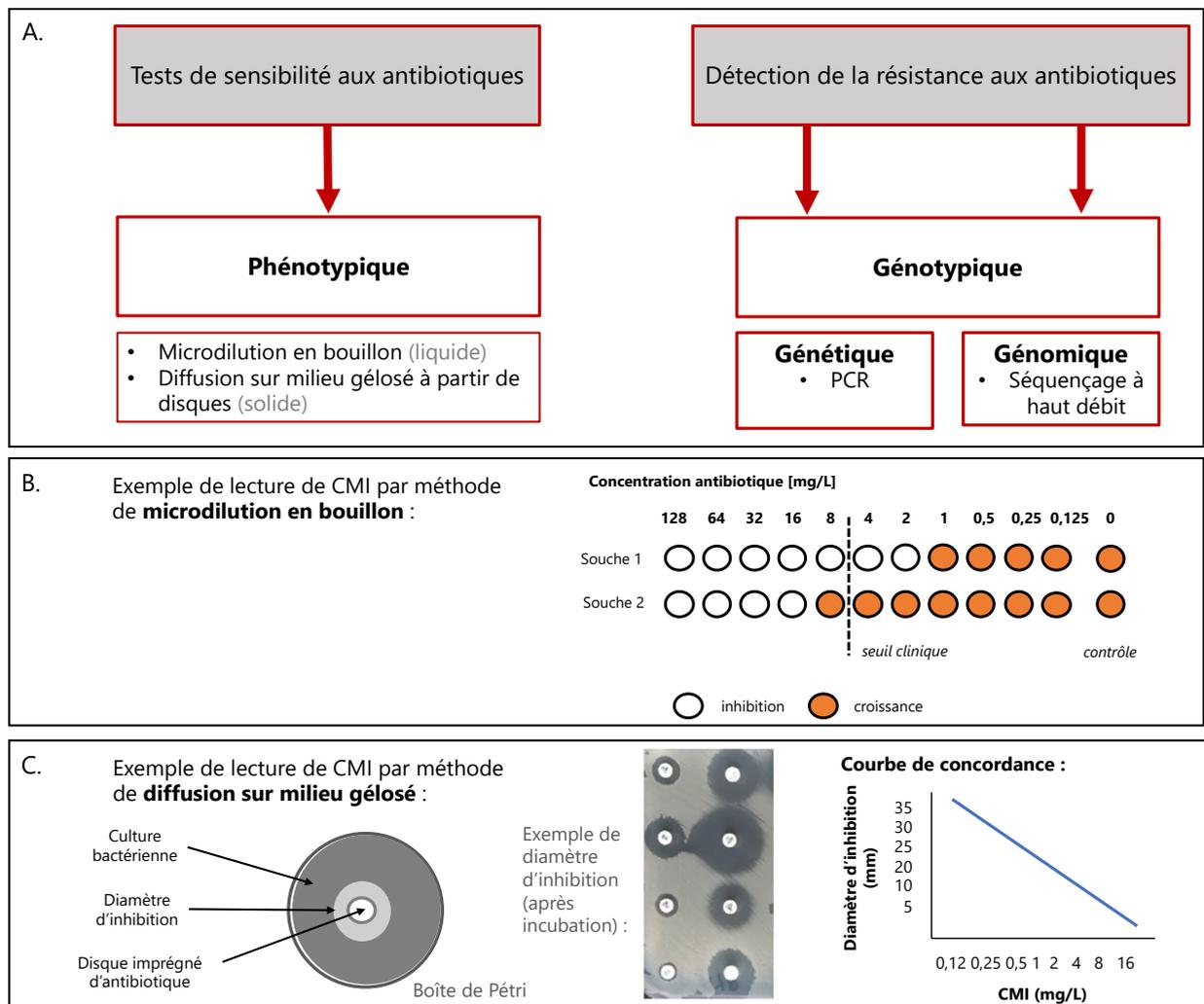


Figure 8. **Méthodes pour tester et détecter la résistance bactérienne aux antibiotiques.**

(A) Méthodes de tests de sensibilité phénotypique aux antibiotiques (gauche) et détection génotypique de la résistance aux antibiotiques (droite). (B-C) Exemples de détermination expérimentale de la concentration minimale inhibitrice (CMI) : (B) Détermination par méthode de microdilution en bouillon pour deux souches bactériennes. La CMI de la souche 1 est de 2 mg/L ; son statut est sensible à l'antibiotique testé. La CMI de la souche 2 est de 16 mg/L ; son statut est résistant à l'antibiotique testé. (C) Détermination par méthode de diffusion en milieu gélosé à partir de disques. Figure inspirée de van Belkum, *Nat Rev Microbiol*, 2020 (125) et image issue de (126).

Origines des souches bactériennes testées. L'investigation du statut de sensibilité ou de résistance aux antibiotiques peut être réalisée chez des bactéries pathogènes, responsables d'infection et/ou d'hospitalisation, mais aussi chez des bactéries commensales en portage sain.

Leurs réservoirs sont distincts et présentent donc des caractéristiques d'échantillonnage spécifiques. Dans le cas des bactéries pathogènes, l'isolement de la souche bactérienne se fait sur le site infectieux : les souches sont soit invasives quand l'infection (bactériémies, méningites) a lieu dans un site stérile (sang, liquide cérébro-spinal) soit non-invasives quand l'infection a lieu dans un lieu non-stérile (par exemple une infection urinaire).(129) Dans le cas des bactéries commensales, les souches sont isolées à partir d'échantillons du microbiote d'intérêt. Les souches bactériennes du microbiote intestinal sont prélevées à partir d'échantillons de selles, de biopsie rectale ou encore d'écouvillons rectaux ;(130) celles du microbiote nasal à partir d'écouvillons nasopharyngés ; etc. Dans le cas de la surveillance en portage, l'identification des souches bactériennes résistantes aux antibiotiques est le plus souvent réalisé par étalement sur milieu sélectif contenant l'antibiotique d'intérêt. Par exemple, la détection des bactéries Gram négatif productrices de BLSE ou productrices de carbapénémases se fait par étalement sur un milieu contenant une céphalosporine de 3^{ème} génération ou un carbapénème, respectivement.

b. Surveillance de la résistance aux antibiotiques.

Les tests de sensibilité phénotypique décrits ci-dessus guident en clinique les stratégies de traitement des patients. Ces tests facilitent également la surveillance épidémiologique, en collectant de façon standardisée le statut de résistance aux antibiotiques de différentes espèces bactériennes dans l'espace et dans le temps.(131) Deux sources principales de données issues des tests de sensibilité phénotypique aux antibiotiques sont utilisées en recherche : les systèmes de surveillance locaux, nationaux ou supranationaux et les études à des fins de recherche plus localisées, telles que les cohortes épidémiologiques ou les études transversales.

Surveillance de la résistance phénotypique aux antibiotiques en infection. Un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques peut être défini comme « un processus structuré et systématique visant à mesurer la prévalence ou l'incidence des bactéries résistantes aux antibiotiques, en santé humaine ou animale, à travers une surveillance continue ou périodique et selon une méthodologie définie ».(132) Cette surveillance peut être réalisée au niveau local, par exemple au sein d'un hôpital ; ou au niveau national et international. C'est notamment ce

qu'a mis en place l'OMS, qui coordonne depuis 2017 un système de surveillance de la résistance aux antibiotiques supranationale : le *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System* (le programme GLASS).(133) Le rôle du programme GLASS est de surveiller les progrès dans la mise en œuvre de systèmes de surveillance nationaux à travers le monde et encourager la collecte, l'analyse et le partage normalisés de données officielles sur la résistance aux antibiotiques.(133) En 2022, 111 pays sont inscrits au programme GLASS.(133) Depuis le début des années 2000, le système européen de surveillance de la résistance aux antibiotiques collecte des données phénotypiques de résistance en infection auprès des pays membres, à travers le *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (le programme EARS-Net).(100) Les programmes nationaux remontent les données collectées au niveau national au programme EARS-Net européen ; qui sont ensuite envoyées au programme GLASS mondial.(100, 133, 134) En France par exemple, le système de surveillance de la résistance aux antibiotiques à l'hôpital est encadré par la mission SPARES, et en soins de ville par la mission PRIMO ; gérées toutes les deux par Santé Publique France.(135) Ces données nationales proviennent d'hôpitaux, de laboratoires et d'établissements de soins ambulatoires qui envoient un échantillon des résultats de tests de sensibilité qu'ils pratiquent en routine sur des bactéries ayant infecté des patients.(133) Le nombre de sites qui rapportent des données varient selon les pays ou les années ; en France, en 2022, 2237 sites participent à la surveillance nationale dont 991 hôpitaux qui couvrent 50% des lits d'hospitalisation en France.(133) Les bactéries pathogènes surveillées dans le programme GLASS sont les suivantes :

- *Acinetobacter spp.*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *S. aureus*, et *S. pneumoniae* pour les infections dans le sang ;
- *E. coli* et *K. pneumoniae* pour les infections urinaires ;
- *Salmonella spp.* et *Shigella spp.* pour les infections gastro-intestinales ;
- et enfin *N. gonorrhoeae* pour les infections génitales.

Les données agrégées par pays et par année sont : le nombre de patients chez qui une souche bactérienne a été prélevé et les résultats associés de tests de sensibilité aux antibiotiques pour la souche échantillonnée.(133) A partir de ces données agrégées, des proportions de résistance par pays et par année peuvent être calculées. L'objectif final de cette surveillance est le suivi des tendances de la résistance aux antibiotiques pour différentes espèces bactériennes en

infection, pour mieux informer les actions et contrôler l'efficacité des interventions mises en œuvre dans la lutte contre la résistance ; mais aussi pour aider à formuler les recommandations dans le choix des antibiothérapies probabilistes.(133) Outre les programmes EARS-Net ou GLASS, il existe d'autres systèmes de suivi des tendances de résistance aux antibiotiques, dans un but de mesures longitudinales de l'efficacité de molécules antibiotiques contre différentes bactéries, dans différents contextes (ville, hôpital) ou dans différentes régions.(132) Certains de ces systèmes sont implémentés par des entreprises pharmaceutiques tels que ATLAS pour Pfizer, ou SOAR pour GSK.(136, 137) A la différence de GLASS, la base de données ATLAS fournit directement les CMI de chaque souche testée. Cette base est décrite plus en détail dans le prochain chapitre (chapitre 4).

Tendances observées dans la surveillance. Grâce aux données issues des programmes de surveillance, la distribution géographique et les dynamiques temporelles des bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent être décrites. Ainsi, les données EARS-Net rapporte une forte variabilité entre les proportions de résistance aux antibiotiques dans les infections invasives parmi les différents pays européens. Une hétérogénéité entre le Nord et le Sud est observée parmi plusieurs des combinaisons bactéries-antibiotiques prioritaires critiques fixées par l'OMS, et ce depuis plusieurs années.(100) Par exemple, pour l'année 2022, les taux de résistance aux carbapénèmes parmi les infections à *Acinetobacter spp.* varient de 2,6% en Irlande à 98,6% en Croatie ; les taux de résistance aux carbapénèmes parmi les infections à *P. aeruginosa* de 2,4% au Danemark à 53,9% en Roumanie ; et les taux de résistance aux céphalosporines de troisième génération parmi les infections à *E. coli* de 5,8% en Norvège à 40,2% en Bulgarie (**figure 9**).

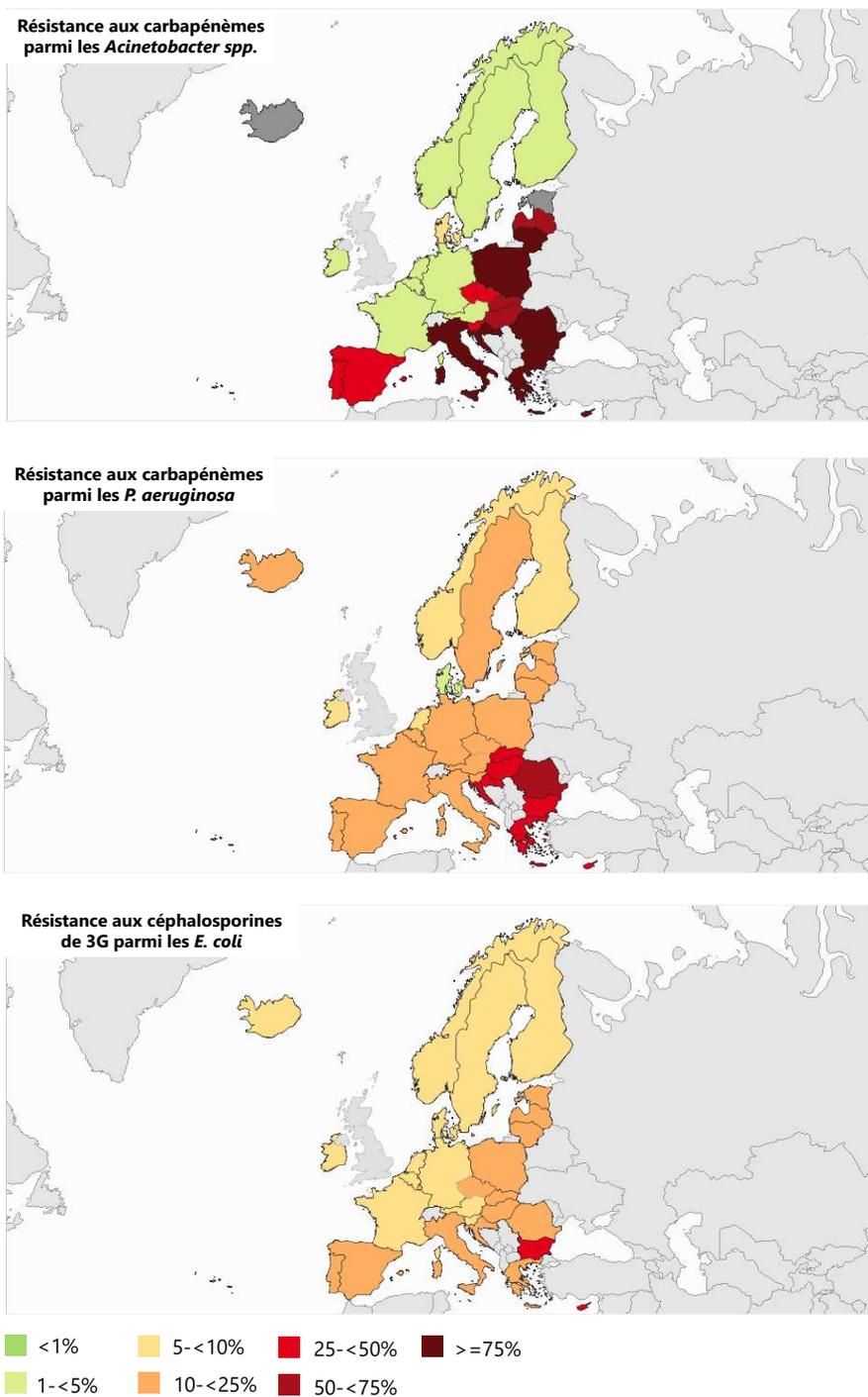


Figure 9. **Distribution géographique des taux de résistance aux antibiotiques parmi les infections invasives en Europe en 2022, pour trois combinaisons bactéries-antibiotiques.** Légende des cartes : pourcentage de souches résistantes aux antibiotiques, en infection (%). 3G : troisième génération. Cartes issues de EARS-Net, 2022.(100)

Les données EARS-Net montrent également des tendances à l'augmentation dans les taux de résistance aux antibiotiques au cours du temps pour certaines de ces combinaisons bactéries-antibiotiques. Par exemple, les taux de *E. coli* résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération en infection sont en augmentation dans différents pays, notamment en Norvège (de 0,3% en 2000 à 5,8% en 2022) et en Bulgarie (de 6,7% en 2001 à 40,2% en 2022) – les deux pays avec les taux de résistance les plus différents en 2022 (**figure 10**). Néanmoins, une stabilisation de ces taux de résistance aux antibiotiques pour les deux pays est observée dès les années 2012 (**figure 10**).

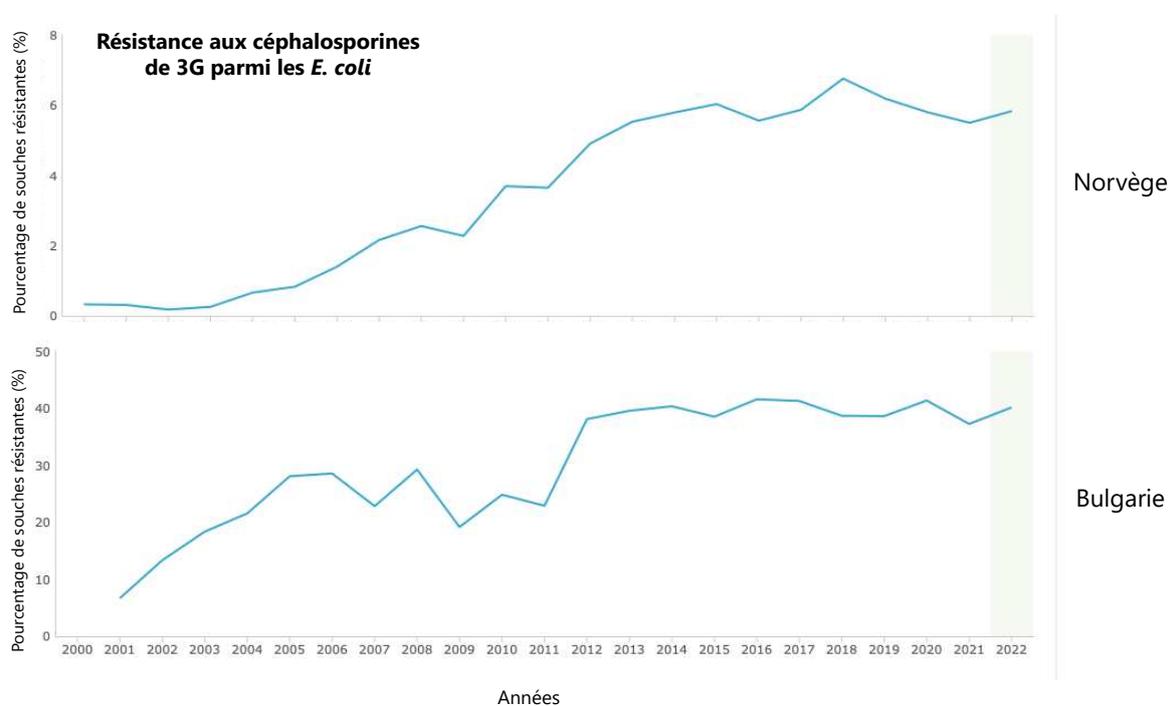


Figure 10. **Évolution temporelle des taux de résistance aux antibiotiques annuels de 2000 à 2022 pour la Norvège et la Bulgarie, pour les *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération.**

3G : troisième génération. Graphes issus de EARS-Net, 2022.(100)

Les études à des fins de recherche, en infection ou en portage. L'autre source de données de résistance phénotypique aux antibiotiques sont les études à des fins de recherche. Dans ces études, des données peuvent être collectées pour des bactéries pathogènes ou pour des bactéries commensales – données encore non répertoriées systématiquement dans les

systèmes de surveillance supranationaux.(132) Pour l'infection, les résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques des bactéries échantillonnées sont principalement rapportés à l'échelle individuelle, avec les statuts de résistance ou les CMI correspondants à chaque souche. Pour le portage, les études rapportent principalement l'indication de l'absence ou la présence de souches commensales bactériennes résistantes aux antibiotiques étudiés dans les microbiotes échantillonnés, via étalement sur un milieu sélectif contenant l'antibiotique d'intérêt. Comparé à une infection avec un clone unique, l'analyse du portage est plus complexe car un individu peut souvent être porteur d'un mélange de souches résistantes et sensibles aux antibiotiques. Néanmoins, les méthodes d'étalement sont limitées pour détecter ce mélange de souches. Dans le cas d'études de cohortes, des individus sont recrutés sur la base de leur exposition à un facteur de risque – un voyage à l'international (138) – ou sur des caractéristiques de population particulière – les nouveau-nés (139) ; puis la survenue de la colonisation ou de l'infection par des bactéries résistantes aux antibiotiques va être répertoriée. Dans le cas d'études transversales, des données individuelles vont être collectées à une période donnée, dans une population donnée ou pour une infection particulière : par exemple, le taux de bactéries productrices de BLSE en infections urinaires chez des enfants en Roumanie a été déterminé à 7,85% (26/331) par une étude transversale menée sur des données de 2016-2018.(140) Les données issues de ces études restent ainsi restreintes à des populations particulières, avec des tailles d'échantillon moindres et un échantillonnage géographique limité comparé aux données issues de la surveillance.

c. Suivi de la consommation d'antibiotiques en santé humaine et animale.

Depuis le milieu du XX^{ème} siècle, la consommation d'antibiotiques en santé humaine est un facteur majeur d'émergence et d'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Le suivi de cette consommation permet de quantifier l'exposition réelle de la population aux antibiotiques mais aussi de réguler et de mieux utiliser les antibiotiques.

Quantification de la consommation d'antibiotiques. Différents indicateurs peuvent être utilisés comme proxy de la consommation agrégée d'antibiotiques en population humaine.(141) Certaines études se basent sur le nombre de prescriptions d'antibiotiques par des

professionnels de santé. Cependant, cela pose un problème pour les pays ne soumettant pas systématiquement la vente d'antibiotiques à des prescriptions, comme c'est le cas en Amérique du Sud.(142) Un indicateur plus utilisé pour établir un proxy de la consommation est le nombre d'antibiotiques vendus, à l'hôpital ou en pharmacies.(143) Les unités utilisées ici sont les kilogrammes bruts de molécules vendues. Les kilogrammes sont soit rapportés directement dans les bases de données privées telles que la base MIDAS IQVIA,(144) soit utilisés pour calculer d'autres métriques telles que la dose définie journalière (DDJ, ou *defined daily doses*, DDD). La DDJ est une métrique établie par l'OMS qui représente la posologie usuelle d'un médicament pour un adulte moyen généralement rapporté à 1000 patients par jour.(145) Au niveau européen, un système de surveillance de la consommation d'antibiotiques a été mis en place depuis la fin des années 1990, le réseau *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-Net).(146) Au niveau mondial, l'OMS coordonne depuis plus récemment la surveillance mondiale de la consommation, également à travers le programme GLASS. Il est intéressant de désagréger la consommation d'antibiotiques en médecine humaine par secteurs en distinguant la consommation en communauté (qui correspond aux soins de ville) à la consommation à l'hôpital ou en établissement de soins. En effet, ces deux contextes sont différents : la concentration de prescriptions est plus élevée à l'hôpital, avec 30 à 40% des patients hospitalisés recevant un traitement antibiotique en Europe ; mais le volume total consommé est plus élevé en communauté.(70)

Consommation en communauté vs à l'hôpital. En Europe, d'après les derniers chiffres du réseau ESAC-Net de 2022, la consommation d'antibiotiques moyenne pondérée par la population est de 17 DDJ par 1000 habitants par jour dans la communauté.(147) Comme pour la résistance aux antibiotiques, il y a une forte hétérogénéité parmi les pays européens avec des valeurs allant de 8,3 à 31,2 DDJ par 1000 habitants par jour. Les grands consommateurs sont notamment la Roumanie et la Grèce et les petits sont l'Autriche et les Pays-Bas. En France la consommation est également élevée avec 22,6 DDJ par 1000 habitants par jour. La consommation dans la communauté recoupe les antibiotiques prescrits en ville, par un médecin généraliste ou par l'hôpital mais délivrés en officine de ville. A l'hôpital, toujours d'après les chiffres ESAC-Net de 2022, la consommation moyenne pondérée par la population

est de 1,61 DDJ par 1000 habitants par jour (avec des valeurs par pays allant de 0,75 pour les Pays-Bas à 3,15 DDJ par 1000 habitants par jour pour la République Tchèque).(147) Ainsi, en Europe, plus de 90% de la consommation d'antibiotiques provient de la communauté. Les classes d'antibiotiques prescrites dans ces deux contextes sont également différentes, avec les tétracyclines et les macrolides les plus prescrites dans la communauté et les pénicillines et miscellanées (dont les carbapénèmes ou les polymyxines) à l'hôpital, d'après des données des Etats-Unis.(148)

États des lieux au niveau mondial. La base privée de données MIDAS IQVIA, qui recueillent des données standardisées de ventes pharmaceutiques en ville et à l'hôpital, est une des sources les plus exhaustives à l'heure actuelle de consommation mondiale de médicaments et d'antibiotiques.(144) Une étude de Klein et collègues analysant ces données de ventes pour 76 pays sur la période 2000-2015 a mis en évidence que les classes d'antibiotiques les plus fréquemment vendues sont les pénicillines à spectre large (J01C), les céphalosporines (J01D), les macrolides (J01F) et les quinolones (J01M).(149) Les tendances temporelles pour ces quatre classes sont fortement dépendantes du niveau de revenus des pays. Les pays à revenus élevés (PRE, ou *high-income countries*, HIC) présentent des tendances plutôt stables ou décroissantes sur la période ; tandis que les pays à revenus faibles ou intermédiaires (PRFI, ou *low- and middle-income countries*, LMICs) présentent des tendances croissantes (**figure 11**). Pour les antibiotiques de dernière intention, tels que les carbapénèmes (J01D) ou les polymyxines (J01X), l'étude montre au contraire une augmentation à la fois pour les PRE et les PRFI sur la période 2000-2015, avec des niveaux de base plus faibles pour les PRFI sur toute la période (**figure 12**). Toutefois, il est encore difficile aujourd'hui d'obtenir des données standardisées pour tous les pays, et de savoir si elles sont représentatives et exhaustives. Dans certains pays, le marché parallèle peut représenter une part significative mais non-quantifiable de la consommation, surtout lorsque les ventes d'antibiotiques ne sont pas soumises à la prescription d'ordonnance.(142)

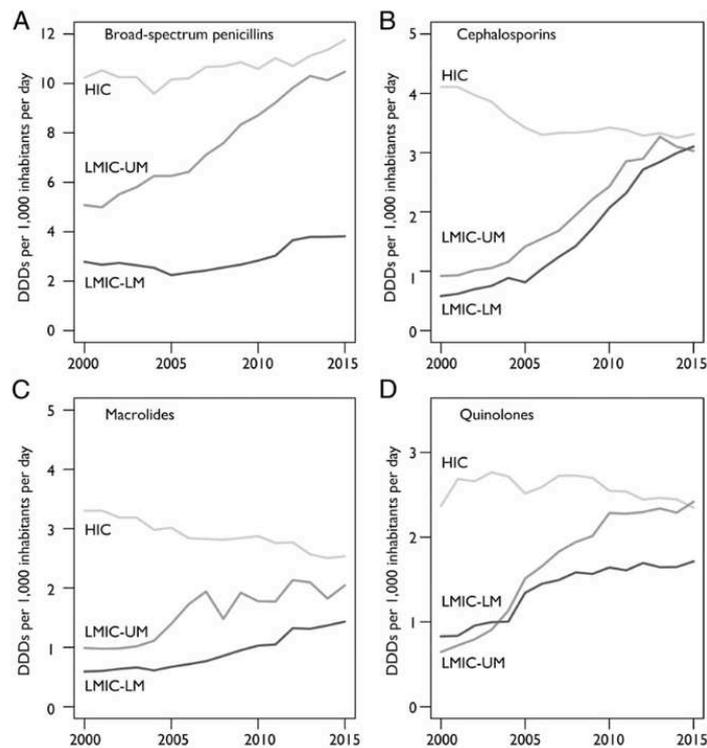


Figure 11. **Évolution de la consommation annuelle mondiale d'antibiotiques, sur la période 2000-2015, par classes d'antibiotiques les plus vendues et par niveau de revenus.** Classes d'antibiotiques les plus vendues : pénicillines à large spectre (A) ; céphalosporines (B) ; macrolides (C) ; quinolones (D). Consommation basée sur la vente d'antibiotiques tous secteurs confondus (hôpital et ville), par niveau de revenus des pays (HIC : *high-income countries* ; LMIC-UM : *low and middle-income countries upper-middle* ; LMIC-LM : *low-and middle-income countries lower-middle* ; USA : *United States of America*). Figure issue de l'article scientifique « *Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015.* » Klein, *PNAS*, 2018.(149)

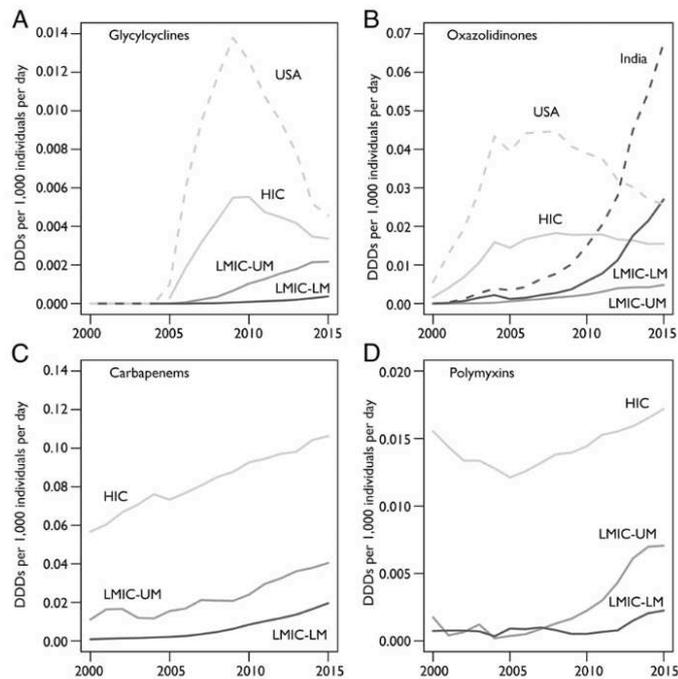


Figure 12. **Évolution de la consommation annuelle mondiale d'antibiotiques, sur la période 2000-2015, par classes d'antibiotiques de dernier recours et par niveau de revenus.**

Classe d'antibiotiques de dernier recours: glycylyclines (A); oxazolidinones (B); carbapénèmes (C); polymyxines (D) Consommation basée sur la vente d'antibiotiques, tous secteurs confondus (hôpital et ville), par niveau de revenus des pays (*HIC*: *high-income countries*; *LMIC-UM*: *low and middle-income countries upper-middle*; *LMIC-LM*: *low-and middle-income countries lower-middle*; *USA*: *United States of America*). Figure issue de l'article scientifique « *Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015.* » Klein, *PNAS*, 2018.(149)

Politiques de réduction et de bon usage des antibiotiques. Depuis les années 2000, l'accès aux données de consommation d'antibiotiques, en ville et à l'hôpital, a permis de comparer les tendances de consommations entre pays et de constater que certaines étaient à la hausse. Dans l'optique de réduire les taux de résistance aux antibiotiques, ce constat a poussé les autorités publiques de plusieurs pays à agir en faveur d'une réduction et d'un bon usage des antibiotiques. Depuis le milieu des années 1990, la France a par exemple mis en œuvre des politiques de santé publique pour limiter la consommation d'antibiotiques d'abord à l'hôpital puis en ville.(150) A l'époque, la consommation d'antibiotiques totale en DDJ par 1000 habitants par jour de la France se situe bien au-dessus de la moyenne européenne. Une première campagne de communication sur le bon usage des antibiotiques en 2002 a démontré son efficacité en permettant de réduire de plus de 25% la consommation d'antibiotiques de 2000 à 2004 en France, avec une réduction plus marquée chez les enfants.(150) Depuis, la France a vu ses taux de résistance à la méticilline chez les *S. aureus* baissés de plus de moitié (passant de 63% à 21% de 2003 à 2018, d'après les données de Santé Publique France).(46) Cependant, d'autres bactéries résistantes aux antibiotiques ont vu leur taux augmenté, comme les Entérobactéries productrices de BLSE. Outre une réduction générale de la consommation d'antibiotiques, des politiques de bon usage sont mis en place, principalement à l'échelle des hôpitaux. Le bon usage vise à la fois à améliorer la santé des patients et à réduire le fardeau associé aux infections liées à des bactéries résistantes aux antibiotiques. Cela consiste principalement à éviter le mésusage des antibiotiques et à établir des recommandations, basées sur des preuves scientifiques, sur l'antibiotique à prescrire et la durée des traitements.(151)

Consommation d'antibiotiques en santé animale. L'usage des antibiotiques chez les animaux est double : un usage thérapeutique, pour prévenir ou traiter les infections chez les animaux domestiques et le bétail ; et chez le bétail uniquement, comme facteur de croissance améliorant les rendements économiques. Dans le monde, la consommation d'antibiotiques totale pour le bétail est importante, s'estimant à 63151 tonnes en 2010.(152) Aux Etats-Unis par exemple, environ 80% de la consommation totale est destinée au bétail en 2010.(152) Au niveau européen, des règles strictes d'utilisation antibiotique pour le bétail ont été établies.

Depuis 2009, les Pays-Bas ont imposé des restrictions ou des interdictions sur l'usage thérapeutique chez les animaux des céphalosporines de troisième et quatrième génération, des fluoroquinolones et de la colistine ; et ont banni l'usage préventif en 2011.(153) A l'heure actuelle, l'usage des antibiotiques comme facteur de croissance chez les animaux est banni dans la plupart des pays européens.(154) Toutefois, aucune régulation sur l'usage antibiotique pour le bétail n'est actée dans de nombreux autres pays comme la Chine ou l'Inde.(152) Bien que des estimations de la consommation mondiale d'antibiotiques chez les animaux existe, cette consommation est moins documentée qu'en médecine humaine par manque de surveillance ou à cause de réticences de la part des industries.(152)

CHAPITRE 2.

CONTRIBUTION DES MODÈLES A L'ÉTUDE DES FACTEURS FAVORISANT L'ÉMERGENCE ET LA DISSÉMINATION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES À L'ÉCHELLE POPULATIONNELLE.

Au vu de l'état de l'art décrit dans le premier chapitre, la résistance aux antibiotiques est un véritable enjeu de santé publique aujourd'hui. L'émergence et la dissémination des bactéries résistantes à l'échelle mondiale sont des phénomènes complexes, impliquant des mécanismes ayant lieu à plusieurs échelles, et façonnés à la fois par des comportements humains et par les écosystèmes dans lesquelles les bactéries évoluent. Comme il est inenvisageable de se passer de traitements antibiotiques, il est crucial de comprendre les mécanismes d'évolution et de transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques au sein et entre pays afin de contrôler leur dissémination. A travers le suivi de la consommation d'antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques, des données standardisées à l'échelle mondiale et sur plusieurs années sont accessibles à la recherche. Des outils méthodologiques adéquats sont utilisés pour l'étude de ces données, tels que la modélisation statistique et mathématique.

1. Modélisation statistique : étude écologique de l'association entre la résistance aux antibiotiques et divers facteurs spatio-temporels.

Des études scientifiques utilisent fréquemment des modèles statistiques pour quantifier le lien entre les variations géographiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques et de facteurs divers tels que la consommation d'antibiotique ou le niveau de développement économique. Ces études utilisent principalement des données issues des systèmes de surveillance supranationale, qui peuvent être qualifiées de données spatio-temporelles de dénombrement.

a. Type de données analysées et études écologiques.

Données spatiales. Les données spatiales sont définies lorsqu'un domaine fixe est divisé en un nombre fini de sous-régions dans lesquelles les résultats pour un indicateur de santé donné sont agrégés.(155) Ainsi, les systèmes de surveillance supranationale rapportent des résultats

agrégés sur la sensibilité aux antibiotiques de souches bactériennes échantillonnées chez des patients à l'échelle d'un pays, comme les pays européens dans le programme EARS-Net, ou la plupart des pays du monde inscrits dans le programme GLASS.

Données spatio-temporelles. Parfois, les données pour une même sous-région sont collectées de manière répétée au cours du temps avec un pas discret tel que les jours, mois ou années ; et constituent des séries temporelles. Dans le cas de la surveillance supranationale de la résistance aux antibiotiques, des séries temporelles sont disponibles pour tous les pays inclus dans le programme, et peuvent être considérées comme des données longitudinales.(156)

Données de dénombrement. Les données spatio-temporelles collectées via les systèmes de surveillance supranationale sont des données de dénombrement (*count data*). Ces systèmes rapportent ainsi un nombre de souches cliniques pour une espèce bactérienne donnée, résistantes ou sensibles à un antibiotique donné, au sein d'un pays et pour une année.

Études écologiques. Les études écologiques permettent d'estimer l'association entre les variations géographiques d'un indicateur de santé agrégé (nombre de cas, prévalence) et celles de variables qui seraient de potentiels facteurs de risque.(157) Dans le cas de la résistance aux antibiotiques, les études écologiques s'intéressent au lien entre les variations de proportions de bactéries résistantes aux antibiotiques en infection, agrégées à différentes échelles géographiques (hôpital, ville, régions, pays), et des facteurs spatio-temporels mécanistes supposés favoriser leur émergence ou leur diffusion en population.

b. Modèles de régression linéaire généralisés à effets mixtes.

Pour conduire une étude écologique, les modèles statistiques sont fréquemment utilisés dans la littérature. En général, un modèle statistique est décrit comme la relation entre les observations i d'une variable aléatoire avec un modèle :

$$variable_i = (modèle_i) + erreurs_i$$

les erreurs étant le terme résiduel inexpliqué par le modèle utilisé.

Modèle linéaire simple. Un modèle statistique fréquemment utilisé est le modèle de régression linéaire simple bivarié, défini comme (158) :

$$Y_i = (\alpha + \beta \times X_i) + \varepsilon_i$$

$$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$$

Ici, Y_i est la variable aléatoire réponse (ou variable dépendante) et X_i est la variable explicative (ou variable indépendante), avec $i = 1, \dots, n$ les n observations des variables. L'information inexpliquée par le modèle est capturée par le terme résiduel ε_i . Les résidus sont supposés normalement distribués, avec une moyenne de 0 et une variance σ^2 . Les paramètres α et β sont l'ordonnée à l'origine et la pente du modèle. Ces deux paramètres sont inconnus. A partir de la collecte d'échantillons des variables réponses et explicatives, α et β peuvent être estimés. La version multivariée du modèle linéaire simple est la suivante :

$$Y_i = \alpha + \beta_1 \times X_{i1} + \beta_2 \times X_{i2} + \dots + \beta_p \times X_{ip} + \varepsilon_i = \alpha + \mathbf{X}_i^T \boldsymbol{\beta} + \varepsilon_i \text{ avec } i = 1, \dots, n$$

$$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$$

Ici, il y a p variables explicatives indépendantes, avec T la transposée, \mathbf{X}_i les p vecteurs de dimension n et $\boldsymbol{\beta}$ le vecteur des coefficients de régression de dimension p .

Plusieurs hypothèses sont sous-jacentes au modèle de régression linéaire, notamment l'indépendance. En effet, il doit y avoir indépendance des échantillons, c'est-à-dire que la variable réponse Y au point X_i ne doit pas être influencée par une autre valeur X_j . Cependant, les données spatio-temporelles de dénombrement ne respectent pas cette hypothèse. De plus, les données de dénombrement ne sont pas des données continues et ne sont pas normalement distribuées.(159) C'est pourquoi il est nécessaire de formuler d'autres modèles de régression pour analyser ce type de données.

Modèle linéaire généralisé. Un modèle linéaire dit « généralisé » est plus approprié. Il introduit une fonction de lien entre la variable réponse et les variables explicatives. Les données de dénombrement, toujours non-négatives, suivent généralement une distribution de Poisson.(159, 160) Le modèle de régression de Poisson, utilisant une fonction de lien logarithmique, pourra donc être utilisé (158) :

$$Y_i \sim P(\mu_i) \text{ avec } i = 1, \dots, n$$

$$E(Y_i) = \mu_i \text{ et } \text{var}(Y_i) = \mu_i$$

$$\log(\mu_i) = f(X_i)$$

Ici, la variable réponse Y_i suit une loi de Poisson, d'espérance $E(Y_i)$ et de variance $\text{var}(Y_i)$ égales. Fréquemment, il arrive que les données de dénombrement soient sur-dispersées, c'est-à-dire que la queue de la distribution s'étire en raison du peu d'échantillons associés à des observations élevées. Dans ce cas-là, la variance est plus grande que la moyenne, ce qui implique la violation d'une des hypothèses de la loi de Poisson. La distribution Binomiale Négative prend en compte cet excès de variance et cette sur-dispersion.(167) Une illustration de la sur-dispersion est présentée dans la **figure 13**, qui compare des données issues d'une distribution Binomiale Négative de celles issues d'une distribution de Poisson. Le modèle de régression Binomiale Négative est le suivant (158) :

$$Y_i \sim \text{NegBin}(\mu_i, \theta) \text{ avec } i = 1, \dots, n$$

$$E(Y_i) = \mu_i \text{ et } \text{var}(Y_i) = \mu_i + \frac{\mu_i^2}{\theta}$$

$$\log(\mu_i) = f(X_i)$$

avec θ le coefficient de sur-dispersion.

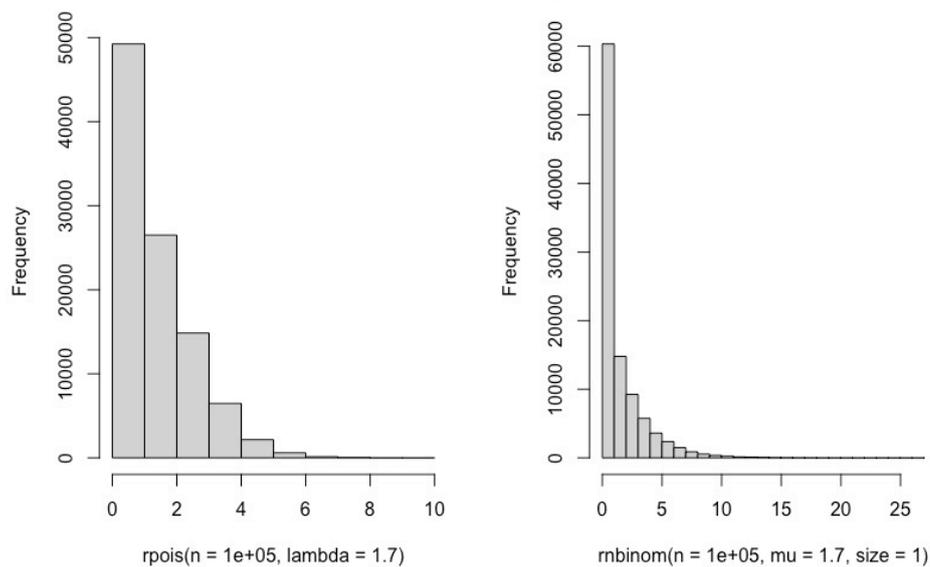


Figure 13. **Données issues d'une distribution de Poisson versus données issues d'une distribution Binomiale Négative.**

Distribution de Poisson (à gauche, fonction *rpois* du logiciel R) et distribution Binomiale Négative (à droite, fonction *rnbinom* du logiciel R), avec $n = 1 \times 10^{+05}$, $\mu = 1,7$ et $\theta = 1$. Graphes générés avec le logiciel R version 4.2.1.

Modèle linéaire avec effets aléatoires. Les données spatio-temporelles qui nous intéressent peuvent être considérées comme des données longitudinales, c'est-à-dire que l'indicateur de santé d'intérêt est dénombré au cours du temps (annuellement par exemple) pour plusieurs unités géographiques. Les données longitudinales présentent par nature une forte hétérogénéité inter-unités.(162) Pour prendre en compte, dans un modèle linéaire, cette hétérogénéité et ainsi quantifier la variation d'une variable réponse entre ces unités géographiques, des effets aléatoires sont utilisés.(163) Les effets aléatoires peuvent être introduits sur l'ordonnée à l'origine et/ou la pente du modèle linéaire. La formulation d'un modèle linéaire simple avec effets aléatoires est la suivante (158) :

$$Y_i = (\alpha + u_{i0}) + (\beta + u_{i1}) \times X_i + \varepsilon_i \text{ avec } i = 1, \dots, n$$

$$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$$

$$u_{0i} \sim N(0, \sigma_0^2)$$

$$u_{1i} \sim N(0, \sigma_1^2)$$

u_{i0} est l'effet aléatoire sur l'ordonnée à l'origine, qui modélise l'hétérogénéité inter-individuelle (entre unités géographiques par exemple) de base de la variable réponse. u_{i1} est l'effet aléatoire sur la pente, qui modélise l'hétérogénéité inter-individuelle dans la relation de la variable explicative à la variable réponse entre ces unités géographiques. Ainsi, l'effet aléatoire sur l'ordonnée à l'origine représente une population qui est elle-même hétérogène alors que l'effet aléatoire sur la pente représente une réponse hétérogène à la variable explicative dans la population. Une illustration des effets aléatoires sur l'ordonnée à l'origine et la pente est proposé dans la **figure 14**.

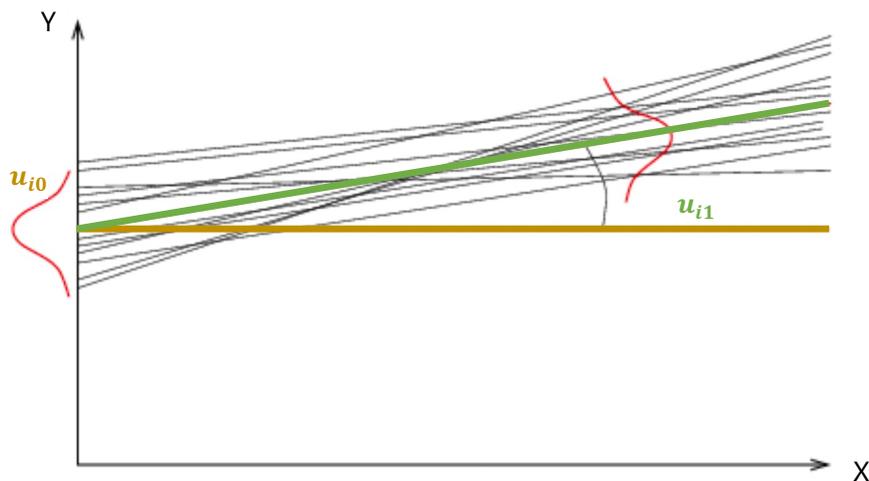


Figure 14. **Schéma de la distribution des effets aléatoires sur l'ordonnée à l'origine (u_{i0}) ou sur la pente (u_{i1}) d'un modèle linéaire.**

Figure inspirée du cours STA112 du Conservatoire Nationale des Arts et Métiers.

Modèles linéaires généralisés à effets mixtes. Un modèle dit à effets mixtes comprend à la fois des effets aléatoires et des effets fixes sur les variables du modèle. Les effets fixes (pour le modèle linéaire, α et β) sont les effets moyens au sein de la population (parmi toutes les unités géographiques par exemple) d'une variable explicative sur la variable réponse. Selon la question scientifique et les données à disposition, des modèles linéaires généralisés à effets mixtes (*generalized linear mixed models*, GLMM) peuvent être utilisés. Ces derniers ont d'abord été largement utilisés dans le domaine de la biologie évolutive et de l'écologie, des disciplines souvent confrontées à des données spatio-temporelles de dénombrement ;(162, 163) bien qu'ils soient utilisés en épidémiologie depuis plusieurs années.(164)

c. Lien écologique entre divers facteurs et résistance bactérienne aux antibiotiques à l'échelle populationnelle.

Depuis les années 2000, des études écologiques investiguent le lien entre les variations géographiques de proportions de résistance aux antibiotiques et les variations de divers facteurs ; et ce en utilisant fréquemment des modèles de régression linéaire généralisés avec ou sans effets aléatoires.(165–172) Le choix des facteurs introduits et testés dans les modèles est crucial. En effet, les modèles statistiques quantifient une relation entre deux variables, mais ne donnent pas d'information sur la causalité de cette relation. Le choix doit donc

principalement reposer sur des hypothèses biologiquement et/ou épidémiologiquement plausibles concernant un potentiel lien causal entre le mécanisme proposé et son influence sur la résistance aux antibiotiques.(173, 174) Dans la littérature, les principaux facteurs testés sont : la consommation d'antibiotiques ; des facteurs socio-économiques et démographiques ; et des facteurs climatiques et environnementaux.

Consommation d'antibiotiques en santé humaine ou animale. De nombreuses études écologiques montrent une corrélation linéaire positive entre consommation d'antibiotiques en ville et proportions de résistance aux antibiotiques à différentes échelles géographiques. Parmi des souches invasives de *S. pneumoniae*, des associations statistiquement significatives entre une consommation élevée de macrolides et de β -lactamines et des taux de résistance élevés à l'érythromycine et à la pénicilline, respectivement, sont rapportées à travers différentes régions italiennes ;(175) pays européens ;(176–178) ou régions du Canada ou des Etats-Unis.(179) Des liens similaires sont retrouvés chez quelques autres espèces. Au niveau des pays européens, une association statistiquement significative est retrouvée entre consommation élevée de céphalosporines et quinolones et taux de résistance élevés à la céfotaxime et ciprofloxacine, respectivement, chez la bactérie *N. meningitidis* ;(166) entre consommation élevée de quinolones et taux de résistance élevée à la ciprofloxacine chez *E. coli* ;(177) ou encore entre consommation élevée de macrolides et quinolones et taux de résistance élevés à la clarithromycine et lévofloxacine, respectivement, chez *H. pylori*.(180) Au niveau des pays du monde, des liens écologiques sont retrouvés entre consommation élevée de céphalosporines, macrolides, fluoroquinolones et taux de résistance élevés à la ceftriaxone, azithromycine et ciprofloxacine, respectivement, chez *N. gonorrhoeae*.(165) Parmi ces études, certaines utilisent des variables décalées d'un ou deux ans dans le temps entre consommation et résistance ; l'hypothèse étant que c'est la consommation antérieure qui conduit aux taux de résistance aux antibiotiques présents.(165, 177) D'autres études écologiques s'intéressent au lien entre consommation d'antibiotiques chez l'animal et proportion de résistance aux antibiotiques parmi des souches cliniques humaines. Allet et collègues rapportent que cette consommation est positivement liée à la résistance aux antibiotiques chez différentes bactéries pathogènes prioritaires critiques de l'OMS, à l'échelle des pays du monde.(168)

Facteurs socio-économiques et démographiques. Outre la consommation d'antibiotiques en santé humaine et animale, d'autres facteurs influencent les dynamiques de résistance aux antibiotiques au niveau mondial. Une étude de Collignon et collègues montre que les variations des taux de résistance aux antibiotiques entre pays – issus d'un indice agrégé chez trois bactéries, *S. aureus*, *E. coli* et *K. pneumoniae* – seraient davantage expliquées par leur association à des facteurs favorisant la dissémination des bactéries résistantes plutôt qu'à ceux expliquant leur émergence, comme la consommation d'antibiotiques.(167) Ainsi, en analysant des données sur une longue période (2008-2014) et pour 103 pays présents sur tous les continents, l'étude ne retrouve pas d'association entre la consommation d'antibiotiques et les taux de résistance aux fluoroquinolones et aux céphalosporines de 3^{ème} génération pour *E. coli*, ni pour l'indice de résistance agrégé.(167) Une faible corruption au niveau national et des investissements élevés dans le système de santé sont quant à eux significativement statistiquement associés à des taux de résistance aux antibiotiques plus faibles.(167) D'autres facteurs socio-économiques et démographiques pourraient expliquer les variations de taux de résistance aux antibiotiques entre différentes échelles géographiques. Notamment, l'âge élevé des patients est associé à des taux de résistance aux antibiotiques élevés parmi les bactériémies à *E. coli* entre régions de l'Angleterre ;(181) le recours plus important à des médecins généralistes avant consultations avec des spécialistes est associée à des taux de résistance aux antibiotiques plus faibles entre pays européens ;(178) et le nombre de professionnels médicaux et vétérinaires élevé est associé à des taux de résistance aux antibiotiques plus faibles, également entre pays européens.(182) Les études écologiques montrent également un lien entre le niveau de respect de mesures d'hygiène et les taux de résistance aux antibiotiques chez l'humain. Par exemple, à partir de données de résistance métagénomiques issues de selles humaines, une étude rapporte une association inverse statistiquement significative entre accès à l'eau potable et résistance aux antibiotiques ; l'échelle géographique étant ici celles de foyers aux Etats-Unis.(183)

Facteurs climatiques et environnementaux. Plus récemment, les études écologiques investissent le lien entre facteurs climatiques et environnementaux à différentes échelles

géographiques et taux de résistance aux antibiotiques en clinique. Une association statistiquement significative entre température moyenne élevée et taux de résistance aux antibiotiques élevés est rapportée dans quelques études à l'échelle des pays européens ;(169, 171) ainsi qu'à l'échelle des états des Etats-Unis ;(170) des provinces de Chine ;(184) ou des pays du monde.(167) Une étude écologique montre aussi qu'une forte pollution de l'air aux particules fines (les PM 2.5 notamment) serait associée à des taux de résistance aux antibiotiques élevés chez plusieurs bactéries à l'échelle mondiale ; l'hypothèse avancée ici étant que les bactéries ou les gènes de résistance aux antibiotiques pourraient survivre sur ces microparticules, se déplacer localement, puis être inhalé par les humains.(185) Bien que des premières preuves scientifiques établissent un lien entre le climat ou l'environnement et la résistance aux antibiotiques en clinique,(186) leur réel impact et l'ampleur de ces liens restent à quantifier.(123) Toutefois, des hypothèses biologiques et des constats épidémiologiques viennent conforter ces premières preuves. Par exemple, des températures élevées favoriseraient la réplication bactérienne (ce qui augmente la probabilité de mutations, favorisant l'apparition de résistances génétiques), et augmenteraient la vitesse de transfert horizontal de gènes (ce qui augmente la probabilité d'échange de gènes de résistance).(170) Les événements climatiques extrêmes, qui peuvent rendre défectueuses les infrastructures d'épuration de l'eau et entraîner une désorganisation des soins à l'hôpital,(187, 188) peuvent aussi favoriser la dissémination des bactéries résistantes. Une augmentation du nombre de bactéries pathogènes et de gènes de résistance aux antibiotiques à Houston après les inondations associées à l'ouragan Harvey est par exemple rapportée.(189)

2. Modélisation mathématique : étude dynamique des mécanismes favorisant la sélection et la transmission de bactéries résistantes entre hôtes.

Les études écologiques présentent plusieurs limites, notamment qu'elles ne prennent pas en compte explicitement les dynamiques temporelles entre variables réponses et explicatives et qu'elles ne permettent pas de déterminer de liens de cause à effet entre ces variables. D'autres outils méthodologiques utilisés depuis plusieurs décennies en épidémiologie permettent d'explicitier les mécanismes et les dynamiques sous-jacents à la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques en population : les modèles mathématiques.(190, 191)

a. Modèles mathématiques en épidémiologie des maladies infectieuses.

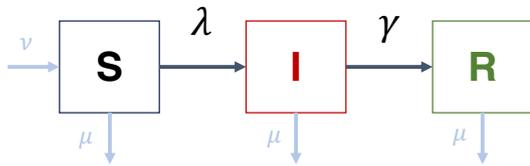
Un modèle mathématique permet une représentation simplifiée d'un système biologique complexe. En épidémiologie des maladies infectieuses, c'est en 1927 qu'un des premiers modèles mathématiques décrivant les dynamiques non-linéaires d'une épidémie à partir d'équations différentielles ordinaires est publié par Kermack et McKendrick.(192) Ils sont ensuite fréquemment utilisés dès la fin des années 1990.(192) Ces modèles permettent de formaliser à l'aide d'équations les hypothèses biologiques ou épidémiologiques sous-jacentes à la transmission d'agents pathogènes au sein d'une population d'hôtes, humains ou animaux. C'est pourquoi ils sont qualifiés de modèles mécanistes dynamiques, au contraire des modèles statistiques décrits plus haut.(192, 193) Le modèle mathématique en épidémiologie peut être utilisé à plusieurs fins. D'une part, le modèle permet de mieux comprendre les phénomènes complexes provoquant la transmission de l'agent pathogène, notamment en testant la vraisemblance de plusieurs hypothèses à travers la comparaison des sorties du modèle à des données observées.(194) D'autre part, le modèle permet de simuler différents scénarios possibles de la transmission de l'agent pathogène pour fournir des prédictions ou des projections d'événements attendus, et potentiellement évaluer l'impact de stratégies de santé publique comme l'introduction d'un vaccin.(194)

Modèles compartimentaux versus individu-centrés. En modélisation dynamique des maladies infectieuses, deux types de modèles sont principalement utilisés : les modèles

compartimentaux et les modèles individu-centrés. (193) Dans la modélisation compartimentale, la population hôte est principalement divisée en compartiments selon son état infectieux ; bien que d'autres états (âge, sexe, statut de vaccination, etc.) puissent être ajoutés. (193) Le modèle permet de quantifier l'évolution au cours du temps du nombre d'individus dans chaque compartiment, et donc dans chaque état infectieux. La dynamique des modèles compartimentaux est régie par des équations différentielles ordinaires si l'approche est déterministe ou par des processus de Markov si l'approche est stochastique. (193) La modélisation individu-centrée, quant à elle, explicite les comportements et les états infectieux de chaque individu de la population hôte.(195) Elle est plus appropriée pour intégrer des événements sujets à la stochasticité ou à l'hétérogénéité ; et permet d'intégrer des détails assez fins sur chaque individu, comme ses comportements individuels ou socio-économiques (mobilité, réseaux sociaux, etc.) qui pourraient affecter son risque infectieux. (193)

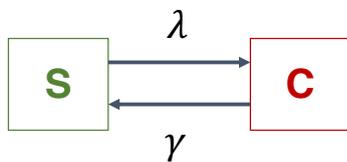
Exemple de modèles compartimentaux. Dans le cadre de cette thèse, j'utilise des approches de modélisation compartimentale déterministe. Le modèle épidémiologique compartimental le plus connu est le modèle dit SIR – « S » pour susceptible à un pathogène, « I » pour infecté et « R » pour rétabli – théorisé pour la première fois par Kermack et McKendrick.(192) Une variante du modèle SIR, plus adaptée pour le portage bactérien, est le modèle SC : « S » pour susceptible, et « C » pour colonisé.(196) Dans ce modèle, il n'y pas d'immunité et les individus peuvent être recolonisés après avoir été colonisés une première fois. Dans ces deux modèles, le passage des compartiments S à I (ou C) est régi par le taux de transmission, le paramètre β . Le passage des compartiments I à R est régi par le taux de guérison, le paramètre γ . Dans le modèle SC, le paramètre γ représente le taux de clairance de l'agent pathogène. L'inverse du paramètre γ est donc la durée de portage du pathogène. Des paramètres de démographie de la population peuvent aussi être pris en compte, tels que le taux de natalité (ν) et de mortalité (μ). Les schémas et les équations des modèles compartimentaux déterministes SIR et SC sont illustrés dans la **figure 15**.

A. Modélisation compartimentale pour infection avec immunité, avec démographie



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = v \times N - \beta \times S \times I - \mu \times S \\ \frac{dI}{dt} = \beta \times S \times I - \mu \times I - \gamma \times I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma \times I - \mu \times R \\ N = S + I + R \end{array} \right.$$

B. Modélisation compartimentale pour portage bactérien, sans démographie



$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dS}{dt} = -\beta \times S \times C + \gamma \times C \\ \frac{dC}{dt} = \beta \times S \times C - \gamma \times C \\ N = S + C \end{array} \right.$$

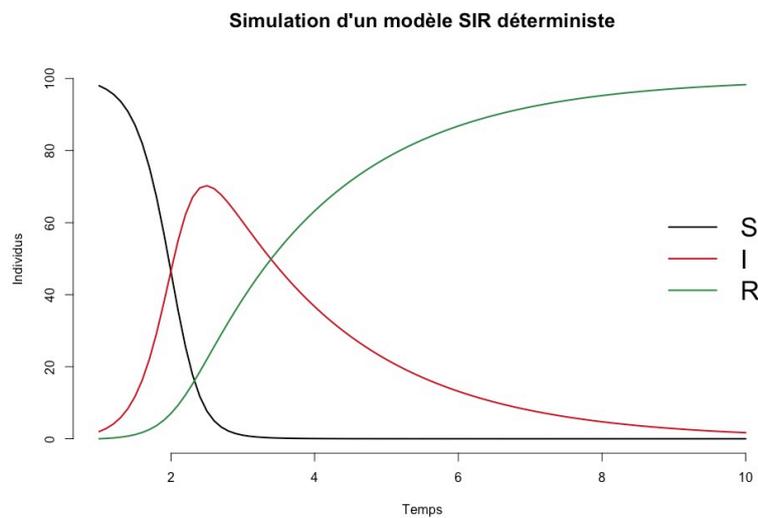
Figure 15. Structures et équations de deux modèles mathématiques déterministes à compartiments, fréquemment utilisés en épidémiologie des maladies infectieuses.

(A) Le modèle SIR (avec démographie), plus adapté aux infections virales notamment. (B) Le modèle SC (sans démographie), plus adapté au portage bactérien. Schémas des modèles (à gauche) et équations différentielles ordinaires correspondantes (à droite). La force d'infection (SIR), ou force de colonisation (SC), est définie comme $\lambda = \beta \times I$ ou $\lambda = \beta \times C$.

Transmission fréquence-dépendante versus densité-dépendante. Le modèle SIR présenté ci-dessus fait l'hypothèse que la transmission est densité dépendante : la force d'infection augmente de manière linéaire avec le nombre d'individus infectés I dans la population.(194) Cependant, le nombre de contacts chez les humains n'augmente pas nécessairement selon la taille de la population ; il est d'ailleurs plutôt similaire dans les petites et les grandes communautés.(197) Ainsi, une autre hypothèse plus appropriée pour certaines maladies définit la force d'infection (ou de colonisation) telle que $\lambda = \beta \times I/N$ ou $\lambda = \beta \times C/N$ où le nombre d'infectés est divisé par la taille de la population N.(194) Selon l'hypothèse de la transmission fréquence-dépendante, c'est donc la proportion d'individus infectés dans la population qui détermine le risque de transmission par contact.

Dynamiques des populations pour les modèles SIR et SC. Les dynamiques des populations des modèles SIR et SC sont différentes, telles qu'illustrées dans la **figure 16**. Le modèle SIR conduit à un pic des infections puis à une extinction de l'épidémie du fait du compartiment des rétablis (rétablissement induit par l'immunité naturelle). Pour le modèle SC, du fait du va-et-vient des individus colonisés non-immunisés, un état endémique de l'agent pathogène est atteint à l'équilibre.

A.



B.

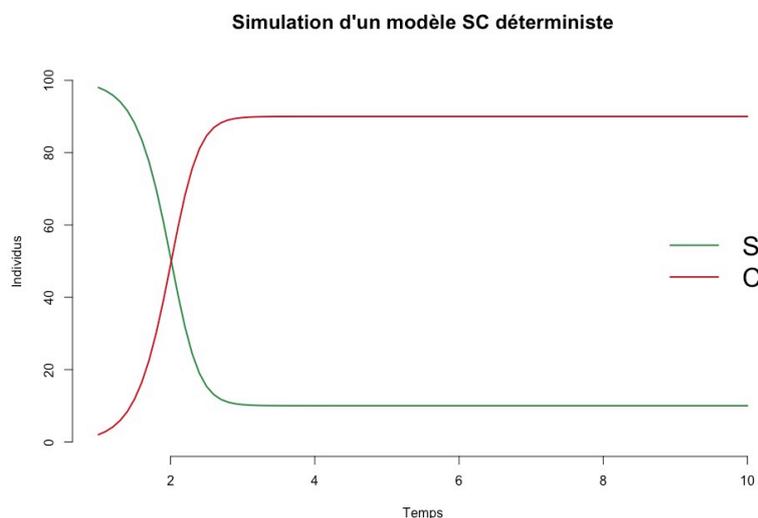


Figure 16. **Dynamiques des populations pour deux modèles épidémiologiques, SIR et SC.** (A) Modèle SIR déterministe. (B) Modèle SC déterministe. Pour les deux simulations, une transmission fréquence-dépendante est utilisée ; et les paramètres suivants sont utilisés : $\beta = 5 \text{ jours}^{-1}$; $\gamma = 0,5 \text{ jours}^{-1}$; $N = 100$; conditions initiales $S_0 = N - I_0$ (ou C_0) avec I_0 (ou C_0) = 2. Graphes générés avec logiciel R version 4.2.1.

Paramétrisation d'un modèle. La paramétrisation d'un modèle est une étape importante : plus les valeurs des paramètres choisies vont refléter l'épidémiologie d'un pathogène en particulier, plus le modèle sera à même de reproduire les dynamiques observées. La paramétrisation peut être réalisée de plusieurs manières, selon la connaissance scientifique de l'agent pathogène ou de la maladie en question. Dans la littérature, différentes sources peuvent être explorées pour obtenir des valeurs de paramètres : des études expérimentales ou épidémiologiques, des paramètres estimés par d'autres modèles mathématiques ou encore des revues systématiques ou méta-analyses. Si des données épidémiologiques pertinentes sont disponibles, l'estimation des paramètres du modèle peut être directement réalisée. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour estimer les paramètres d'un modèle à partir d'observations, telles que l'estimation par moindres carrés ou les méthodes de maximum de vraisemblance.(194) La vraisemblance d'un modèle est une mesure de la probabilité que le modèle soit la description appropriée de la réalité, compte tenu des données observées disponibles.(194) En inférence bayésienne, la vraisemblance est multipliée par une distribution a priori du paramètre à estimer (*prior distribution*), et l'inférence provient de l'échantillonnage de ce produit, appelé la distribution postérieure (*posterior distribution*). (198) Une technique d'inférence bayésienne fréquemment employée pour l'estimation des paramètres de modèles épidémiologiques est l'approche de Monte-Carlo par chaînes de Markov (*Markov-Chain Monte Carlo*, MCMC).(199) Les méthodes de MCMC sont des méthodes produisant une chaîne de Markov dont la densité stationnaire est la distribution cible désirée ; les plus utilisées étant l'algorithme de Metropolis-Hastings et l'échantillonnage de Gibbs.(200) Dans les approches d'inférence bayésienne telles que les méthodes de MCMC, l'estimation du paramètre n'est pas une valeur unique associée à un intervalle de confiance, mais est issue d'une distribution inconnue qui est échantillonnée.(200)

Quantification de l'incertitude. Pour améliorer la robustesse des résultats issus des modèles, il est important de quantifier l'incertitude dans ces sorties.(201) Pour les modèles déterministes, l'incertitude provient principalement des paramètres d'entrée utilisés. Une analyse de sensibilité peut être réalisée pour quantifier cette incertitude et son impact sur les sorties du modèle. Les méthodes les plus employées sont les méthodes de simulation de Monte Carlo, et

son implémentation la plus utilisée en modélisation des maladies infectieuses est le *Latin Hypercubic Sampling* (LHS) couplé à la méthode de *Partial Rank Correlation Coefficient* (PRCC).(201) Le LHS est une technique d'échantillonnage stratifié sans remplacement, où les distributions probables des paramètres aléatoires sont divisées en N intervalles de probabilité égale, qui sont ensuite échantillonnés.(201) Cet échantillonnage permet d'obtenir N combinaisons de paramètres d'entrées. Des coefficients de corrélation (par exemple, le PRCC) sont ensuite calculés entre les N combinaisons de paramètres et les N sorties qu'elles ont générées afin de calculer la sensibilité des sorties quant aux variations des paramètres d'entrée du modèle.(201)

b. Modèles épidémiologiques en métapopulation.

Les modèles épidémiologiques les plus simples supposent une population homogènement mélangée, où chaque hôte infecté a la même probabilité de créer un contact infectieux avec chaque hôte susceptible. Cependant, dans certains cas, cette hypothèse n'est pas respectée ; et il est important d'étudier comment les dynamiques de transmission épidémiques sont affectées par la structure de la population.(202) Outre l'histoire naturelle d'un agent pathogène, un modèle peut représenter une population structurée sur d'autres critères, également pertinents pour l'épidémiologie de ce pathogène. Un modèle peut être structuré par l'âge des individus, pertinent pour le pneumocoque par exemple,(203) leur activité sexuelle,(204) leur appartenance à des foyers,(202) ou encore leur localisation géographique.(205) Ces modèles sont dits en métapopulation. Dans un modèle compartimental déterministe en métapopulation, il y a un jeu d'équations différentielles ordinaires défini pour chaque structure de la population. Les modèles en métapopulation sont de plus en plus utilisés pour modéliser la diffusion spatiale des maladies infectieuses ;(206) notamment pour étudier le rôle du transport aérien dans la diffusion planétaire de virus tels que le H5N1 ou le SARS-Cov-2.(207, 208)

Modèles spatiaux en métapopulation. Dans les modèles en métapopulation avec structuration sur la localisation géographique, le but est de modéliser la transmission d'agents pathogènes au sein et entre différentes unités géographiques, telles que des villes ou des pays. Ces unités

sont des communautés définies spatialement, et les contacts entre hôtes de la même communauté se produisent généralement à une fréquence plus élevée que ceux entre hôtes appartenant à des groupes différents.(202) Entre elles, ces communautés sont caractérisées par une connectivité hétérogène et des schémas de mobilité différents.(209) Il existe différentes manières de modéliser cette mobilité.(209) D'une part, la mobilité des individus peut se faire de manière explicite. Un individu d'une communauté A a une probabilité de se déplacer dans une communauté B ; ce déplacement est ensuite simulé stochastiquement. Si le mouvement est réalisé, l'individu devient résident de la communauté B et a une probabilité d'infection telle que définie dans la communauté B pendant le temps défini du déplacement. D'autre part, la mobilité peut être implicite ; dans ce cas, aucune migration n'est modélisée. L'explicitation de la mobilité passe uniquement par la force d'infection, ou force de colonisation. Ainsi, les individus de la communauté A peuvent s'infecter dans la communauté B en fonction de la prévalence de la maladie dans la communauté B et en fonction de leur probabilité de contact avec cette communauté. Cette hypothèse ne suppose pas de temps de déplacement.

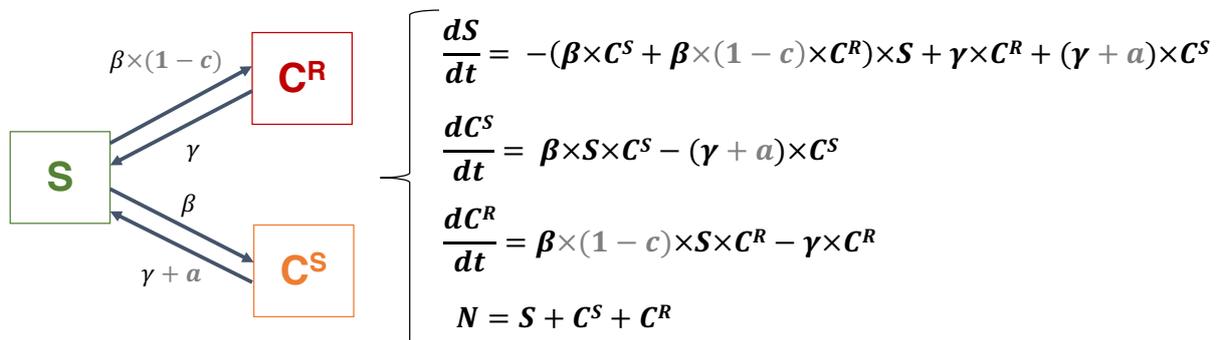
c. Spécificité des modèles mathématiques portant sur la sélection et la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques.

Depuis plusieurs décennies, les modèles mathématiques sont utilisés pour mieux comprendre l'évolution et l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques.(190, 191, 210) Ces modèles peuvent décrire à la fois les dynamiques d'émergence de la résistance aux antibiotiques au niveau des populations bactériennes ou au sein de l'hôte ; mais aussi les dynamiques de diffusion des bactéries résistantes aux antibiotiques en population humaine.(191) A l'échelle populationnelle, les contributions des modèles épidémiologiques sont entre autres la compréhension de l'effet de l'exposition aux antibiotiques chez l'humain sur la sélection de la résistance, l'étude du coût de *fitness* épidémiologique des bactéries résistantes aux antibiotiques par rapport aux bactéries sensibles ou encore le soutien aux décisions de santé publique, telles que les politiques de bon usage des antibiotiques.(191)

Compétition écologique. En population humaine, une des principales hypothèses qui permet d'expliquer pourquoi l'usage des antibiotiques conduit à l'émergence de la résistance aux

antibiotiques est la compétition écologique entre souches bactériennes sensibles et résistantes.(211, 212) En considérant que les bactéries sensibles et résistantes aux antibiotiques d'une même espèce occupent une même niche écologique au sein d'un hôte, l'utilisation des antibiotiques va provoquer la disparition des souches sensibles et favoriser les souches résistantes au sein de cette niche.(212) C'est pourquoi un des premiers modèles proposés pour l'évolution de la résistance aux antibiotiques est le modèle 2 souches,(213) avec un exemple simplifié décrit dans la **figure 17**. Dans ce modèle, les individus peuvent être non-colonisés (compartiment S), colonisés avec une souche sensible aux antibiotiques (C^S) ou avec une souche résistante aux antibiotiques (C^R). En l'absence d'antibiotiques, les souches sensibles sont avantagées. Cela se traduit par une transmission diminuée des souches résistantes aux antibiotiques par rapport aux souches sensibles en population, en introduisant un coût de *fitness* épidémiologique associé à la résistance et représenté par le paramètre c (**figure 17**). En présence d'antibiotiques, les souches sensibles sont éliminées plus rapidement à travers le paramètre a , laissant cette fois-ci un avantage écologique aux souches résistantes (**figure 17**). Dans ce modèle, plus la concentration en antibiotiques est élevée (variation du paramètre a), et plus les souches résistantes aux antibiotiques sont avantagées. Dans les cas extrêmes, une compétition exclusive des souches est possible, avec un remplacement total des souches sensibles par les souches résistantes aux antibiotiques.(211, 212)

A.



B.

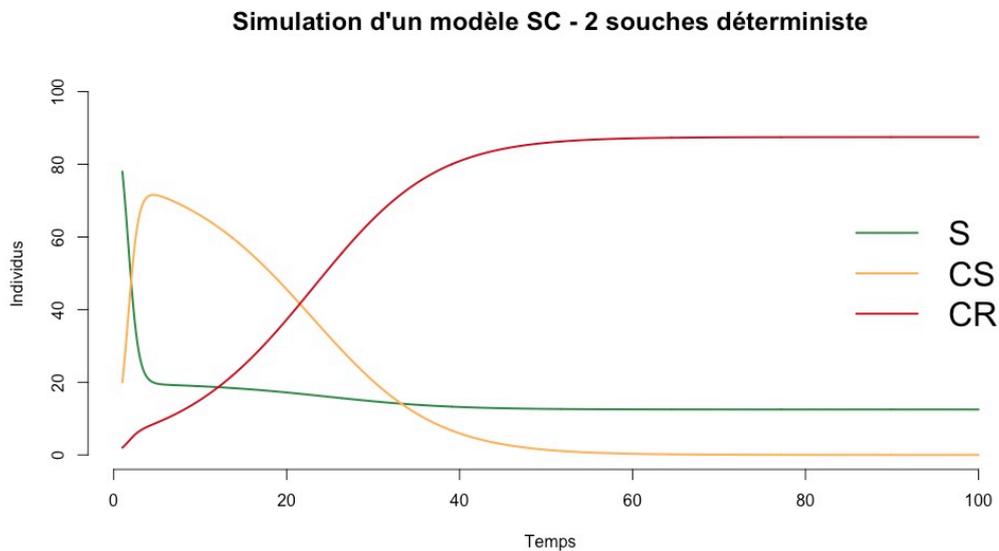


Figure 17. **Structure et dynamiques d'un modèle compartimental déterministe de transmission 2 souches pour l'évolution de la résistance aux antibiotiques.**

(A) Schéma et équations pour la transmission d'une souche sensible (C^S) et d'une souche résistante (C^R) en présence d'antibiotiques a . (B) Dynamique du modèle 2 souches pour l'évolution de la résistance aux antibiotiques. Pour la simulation, une transmission fréquence-dépendante est utilisée ; et les paramètres suivants sont utilisés : $\beta = 2 \text{ jours}^{-1}$; $\gamma = 0,2 \text{ jours}^{-1}$; $c = 0,2$; $a = 0,2$; $N = 100$; conditions initiales $S_0 = N - CS_0 - CR_0$ avec $CS_0 = 20$ et $CR_0 = 2$. Graphes générés avec logiciel R version 4.2.1.

Au-delà du modèle 2 souches. Le modèle mathématique 2 souches peut s'avérer pertinent pour modéliser l'évolution de la résistance aux antibiotiques chez certaines bactéries, mais présente néanmoins certaines limites. D'abord, les données observées à travers les systèmes de surveillance aux antibiotiques montre en réalité qu'une compétition exclusive entre bactéries résistantes et sensibles aux antibiotiques n'est pas réaliste.(212, 214) Une coexistence stable des souches sensibles et résistantes à différents degrés d'antibiotiques et pour de longues périodes est en effet observée pour plusieurs espèces bactériennes. C'est pourquoi les modèles plus récents de transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques proposent des variations du modèle 2 souches, notamment en introduisant différents mécanismes à même de reproduire cette coexistence des souches. Ces mécanismes incluent notamment un portage multiple, où les individus peuvent être colonisés par des souches sensibles et résistantes aux

antibiotiques avec par exemple l'introduction d'un compartiment C^{SR} dans le modèle ;(215) l'introduction d'une structure dans la population hôte (âges, expositions aux antibiotiques, etc.) ;(214, 216) ou encore des interactions intra-hôte complexes au sein des populations bactériennes commensales résistantes et sensibles aux antibiotiques.(217) Ensuite, contrairement aux modèles basés sur la transmission de 2 souches, certains modèles formalisent uniquement la transmission de la bactérie résistante aux antibiotiques. Dans ce cas, la souche résistante aux antibiotiques est considérée comme un agent pathogène en soi ; hypothèse réaliste pour des clones épidémiques très transmissibles tels que certaines Entérobactéries productrices de BLSE.(218) Mais de nombreux facteurs restent encore peu explorés dans les modèles de transmission de la résistance aux antibiotiques en population, tels que l'impact du microbiote sur la compétition des souches ou le rôle des différents réservoirs de la résistance aux antibiotiques dans le maintien de la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques en population.(210)

Finalement, les études de modélisation statistique ont contribué à mettre en lumière l'importance de différents facteurs dans la répartition géographique des bactéries résistantes aux antibiotiques, notamment la consommation d'antibiotiques en ville. Les études de modélisation mathématique ont quant à elles permis de proposer des mécanismes vraisemblables pour expliquer la sélection et l'évolution de ces bactéries résistantes aux antibiotiques en population, à travers notamment la compétition écologique des souches sensibles et résistantes en l'absence et en présence d'antibiotiques. Toutefois, beaucoup de questions restent en suspens concernant les facteurs spécifiques conduisant aux dynamiques mondiales observées de résistance aux antibiotiques chez différentes espèces bactériennes responsables d'infections.

CHAPITRE 3.

QUESTIONS SCIENTIFIQUES ET OBJECTIFS DE LA THÈSE.

Les systèmes de surveillance supranationale rapportent des fortes variations dans les taux de résistance aux antibiotiques entre pays, au cours du temps, et selon les espèces bactériennes et les classes d'antibiotiques. Dans cette thèse, les questions auxquelles je vais tenter de répondre sont les suivantes : Quels sont les facteurs pouvant expliquer l'hétérogénéité spatio-temporelle observée dans les taux de résistance aux antibiotiques au niveau mondial ? Ces facteurs sont-ils les mêmes pour les différentes espèces bactériennes ? Quel est l'impact de la consommation nationale d'antibiotique et celui des voyageurs internationaux dans les tendances observées de résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale ? Afin de les aborder, des modèles statistiques et mathématiques sont développés puis utilisés pour analyser principalement les données issues de la base ATLAS (Pfizer).

Dans un premier temps, j'étudie les forces et les limites de cette base de données de surveillance supranationale de la résistance aux antibiotiques. Pour ce faire, j'évalue le protocole de collecte des données et je compare les dynamiques de taux de résistance aux antibiotiques obtenues à celles issues d'autres systèmes de surveillance (**Chapitre 4**). Dans un second temps, j'analyse les dynamiques de résistance pour 13 couples bactérie-antibiotique d'importance clinique, 51 pays et 14 années issus de la base ATLAS. Des modèles à effets mixtes sont utilisés pour tester les associations entre ces taux de résistance et différents facteurs mécanistes identifiés dans la littérature : consommation d'antibiotiques, facteurs environnementaux, indice de sécurité des systèmes de santé, indice économique, densité de population ou encore tourisme (**Chapitre 5**). Dans un troisième temps, j'adopte une approche de modélisation mathématique de la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques en population, de manière espèce-dépendante. Je présente d'abord une revue systématique des modèles mathématiques existants s'intéressant à la transmission en communauté des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques. J'étudie leur contribution et leurs perspectives d'amélioration (**Chapitre 6**). Puis, je propose et développe un modèle compartimental déterministe de la transmission mondiale de *E. coli* productrices de BLSE en métapopulation

au niveau mondial. En utilisant une approche d'inférence bayésienne, je calibre le modèle à des données de résistance aux antibiotiques en infections issues de la base ATLAS ainsi que des données de portage issues de la littérature. Cette calibration me permet d'identifier des mécanismes pertinents contribuant à l'hétérogénéité observée à l'échelle mondiale des dynamiques de *E. coli* productrices de BLSE (**Chapitre 7**). Via une étude de simulations, j'utilise finalement le modèle pour explorer différents scénarios hypothétiques de diffusion d'une bactérie pathogène émergente, les *E. coli* résistantes aux carbapénèmes (**Chapitre 8**). Enfin, les résultats de ces différents travaux sont discutés dans le contexte de leur contribution à la littérature scientifique et de leur pertinence pour la santé publique (**Chapitre 9**).

CHAPITRE 4.

LA BASE DE DONNÉES ATLAS : DES DONNÉES LONGITUDINALES SUR TOUS LES CONTINENTS.

1. Description de la base ATLAS et sélection des données.

a. Description générale du programme ATLAS.

Dans le cadre de cette thèse, j'ai principalement étudié les données issues de la base ATLAS. Le programme *Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance* (ATLAS) est une étude multicentrique de sensibilité aux antimicrobiens visant à comparer l'activité *in vitro* de ces molécules à l'échelle mondiale.(136, 219) Ce programme est implémenté par le laboratoire pharmaceutique Pfizer. L'étude met en place un suivi de l'activité longitudinale *in vitro* de différentes molécules antimicrobiennes dont des antibiotiques – produits par Pfizer mais pas que – sur des souches bactériennes cliniques issues de patients hospitalisés pour 5 infections spécifiques. Les informations collectées, stockées dans la base de données du même nom, sont les résultats individuels de test de sensibilité antibiotique phénotypique sous forme de CMI des souches échantillonnées, ainsi que des métadonnées associées au patient et à la souche.

Centres participants. Les souches bactériennes testées sont collectées au sein d'un réseau de centres participants dans le monde. En 2019, cela représente environ 241 centres participants répartis entre 76 pays, sur tous les continents : l'Amérique du Nord, l'Europe, l'Amérique latine, le Moyen Orient, l'Afrique et l'Asie-Pacifique. Chaque centre collecte, identifie, stocke et expédie des souches cliniques de bactéries à Gram-positif et à Gram-négatif provenant de sources documentées de plusieurs infections, listées plus-bas. Toutes les souches sont ensuite envoyées à un laboratoire centralisé, le *International Health Management Associates, Inc.*, pour subir des tests de sensibilité à un panel de molécules antibiotiques.(220) Ainsi, le programme ATLAS inclue un nombre limité de centres participants dans chaque pays, où des souches bactériennes de patients hospitalisés pour infections sont échantillonnées.

Système d'échantillonnage des souches. Les centres participants rapportent systématiquement des informations sur la souche bactérienne testée et le patient infecté. Les critères d'inclusion des souches bactériennes sont les suivants (219) :

- Date d'inclusion – pour l'année d'étude, la souche doit être collectée à partir du 1^{er} décembre de l'année précédente (e.g. pour l'année 2019, la collecte commence à partir du 1^{er} décembre 2018).
- Souche causale cliniquement pertinente – la souche doit être considérée comme l'agent causal probable d'une infection contractée à l'hôpital ou dans la communauté.
- Souche unique – une souche par patient est permise ; pas de souche en double testée par patient.
- Source – tous les sites corporels sont acceptables comme sources cliniques des souches à inclure dans l'étude ; cependant, pas plus de 25% de toutes les souches ne doivent provenir de cultures d'urine.
- Infections possibles – les souches bactériennes cliniques doivent provenir de 5 infections spécifiques acceptées dans l'étude (associées à des sources principales de prélèvements) :
 - Infections intra-abdominales compliquées (*abcès*) ;
 - Infections urinaires compliquées (*urine*) ;
 - Infections cutanées compliquées (*plaies*) ;
 - Infections des voies respiratoires basses (*expectorations et aspirations endotrachéales*) ;
 - Infections du sang (*sang*).

Pour chaque centre participant, un nombre fixe maximum de pathogènes à tester est déterminé (**tableau 4**) : parmi les bactéries aérobiques, le nombre cible à atteindre est de 132 souches pour les bactéries à Gram négatif, 75 souches pour les bactéries à Gram positif et 15 souches pour les organismes « fastidieux » ; pour les bactéries anaérobiques, le nombre cible à atteindre est de 40 souches.

Tableau 4. **Nombre cible maximum de souches à tester par centre participant au programme ATLAS.**

	Nombre de souches par groupe	Nombre de souches par pathogène
Bactéries aérobiques	132 – Bactéries à Gram négatif	15 <i>Acinetobacter</i> spp.
		25 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		5 <i>Citrobacter</i> spp.
		25 <i>Escherichia coli</i>
		35 <i>Klebsiella</i> spp.
		10 <i>Enterobacter</i> spp.
		3 <i>Proteus vulgaris</i>
		3 <i>Proteus mirabilis</i>
		5 <i>Serratia marcescens</i>
		3 <i>Morganella morganii</i>
		3 <i>Providencia</i> spp.
	75 – Bactéries à Gram positif	10 <i>Streptococcus pneumoniae</i>
		10 autres <i>Streptococci</i>
		30 <i>Staphylococcus aureus</i>
		5 <i>Staphylococcus epidermidis</i>
		5 <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
		10 <i>Enterococcus faecalis</i>
		5 <i>Enterococcus faecium</i>
	15 – Organismes fastidieux	10 <i>Haemophilus influenzae</i>
5 <i>Moraxella catarrhalis</i>		
Bactéries anaérobiques	40 – Bactéries anaérobiques	10 <i>Clostridium</i> spp.
		10 <i>Peptostreptococcus</i> spp.
		10 <i>Bacteroides fragilis</i> group
		10 <i>Prevotella</i> spp.

L'échantillonnage des souches bactériennes est donc indépendant de leur statut de résistance aux antibiotiques. Les informations collectées sur le patient, dont est issue la souche bactérienne, incluent le pays et l'année de collection de la souche, le service hospitalier et la source de l'infection (site corporel du prélèvement). Le lieu d'acquisition de l'infection, hôpital ou communauté, n'est pas renseignée.

Accès aux données ATLAS. Les données agrégées issues de la base ATLAS peuvent être visualisées sur l'application web dédiée de Pfizer : <https://atlas-surveillance.com>. Dans le cadre de cette thèse, une extraction de la base de données a été directement effectuée par Pfizer et nous a été transmise. Cette extraction contient les données individuelles de chaque souche.

b. Données associées à la résistance aux antibiotiques rapportées dans la base ATLAS.

Dans la base de données ATLAS, chaque souche bactérienne répertoriée est associée à une CMI pour un ensemble de molécules antibiotiques testées. Au sein du programme ATLAS, la CMI est déterminée à partir de la méthode de microdilution en bouillon par un unique laboratoire (IHMA). Pour un antibiotique donné, le statut d'une souche bactérienne est défini comme susceptible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R) selon des seuils cliniques. Dans ce travail de thèse, je me suis basée sur les seuils cliniques EUCAST (version 9.0, 2019).(221) A partir de ces seuils, j'ai calculé des proportions de résistance (terme utilisé de manière interchangeable dans ce manuscrit avec « taux de résistance ») à un antibiotique pour une espèce bactérienne, un pays et une année donnés. La proportion de résistance pour une combinaison bactérie-antibiotique $p_{c,t}$ est estimée par :

$$p_{c,t} = \frac{R_{c,t}}{R_{c,t} + I_{c,t} + S_{c,t}}$$

avec $R_{c,t}$ le nombre de souches résistantes rapporté pour le pays c et l'année t ; $I_{c,t}$ le nombre de souches intermédiaires rapporté pour le pays c et l'année t ; $S_{c,t}$ le nombre de souches sensibles rapporté pour le pays c et l'année t ; et $R_{c,t} + I_{c,t} + S_{c,t}$ le nombre total de souches testées dans le programme ATLAS pour une combinaison bactérie-antibiotique-pays-année.

c. Protocole de sélection des données pour les analyses de la thèse.

Sélection des pays étudiés. La base ATLAS contient des données issues de pays présents sur tous les continents, avec des indices de revenus allant de « intermédiaire-tranche inférieure » (*lower-middle income*) à « élevé » (*high-income*) selon la classification de la Banque Mondiale.(222) Jusqu'en 2019, la base ATLAS rapporte des données issues de 76 pays. Pour mon travail de thèse, j'ai restreint l'analyse à un nombre plus limité de pays en appliquant deux

critères principaux. Premièrement, seules les observations de combinaison bactérie-antibiotique-pays-année avec plus de 10 souches totales testées (toutes sources confondues) sont utilisées pour calculer les proportions de résistance. Deuxièmement, pour chaque combinaison bactérie-antibiotique, les pays associés à des séries temporelles incluant moins de 5 années de données de proportions sur la période temporelle d'intérêt (2006-2019) sont exclus. Au total, 51 pays ont été inclus dans les analyses présentées dans cette thèse. Le **tableau 5** liste ces 51 pays, leur région du monde (selon la Banque Mondiale (222)) et le nombre de souches associés. Les pays d'Europe et d'Asie centrale sont les plus représentés, avec 24 pays inclus. Le nombre de souches le plus élevé est rapporté par les Etats-Unis. La carte du monde de la **figure 18C** représente la couverture géographique des données de résistance aux antibiotiques issus des pays de ATLAS inclus dans mes travaux, par régions du monde.

Sélection des années étudiées. Le programme ATLAS a mis en place son système de collecte de données à partir de 2004. Des données sont actuellement disponibles jusqu'en 2022 sur l'application web administré par Pfizer. Dans le cadre de ces travaux de thèse, j'ai analysé des données sur une période allant de 2006 à 2019, soit 14 années consécutives. L'année de début – 2006 – a été choisie pour des raisons d'accès à d'autres variables qui seront mentionnés plus tard dans ce manuscrit (chapitre 5). Le graphique de la **figure 18A** montre l'évolution du nombre annuel de souches collectées via le programme ATLAS sur la période d'étude (2006-2019), stratifié selon les régions du monde pour les 51 pays étudiés. Ce nombre est variable au cours du temps, avec une période stable pré-2013, une augmentation globale du nombre de souches collectées à partir de 2013, puis une nouvelle période stable dans la collecte post-2013 avec un léger décrochage en 2018. D'après le **tableau 6**, le pourcentage de souches rapportées par régions du monde varie aussi au cours des années. Il y a une augmentation du pourcentage de souches rapportées pour les régions d'Asie de l'Est et Pacifique (de 9% à 18,9% des souches annuelles rapportées entre 2006 et 2019), d'Europe et Asie centrale (de 31,4% à 43,8%), du Moyen Orient et Afrique du Nord (de 1,1% à 5,9%) et de l'Asie du Sud (de 1,3% à 3,6%) ; mais une diminution pour l'Amérique du Nord (de 43% à 13,1%) et une stabilité pour l'Amérique latine et Caraïbes (autour de 12%) et l'Afrique subsaharienne (autour de 2%).

Sélection des espèces bactériennes étudiées. Les travaux de cette thèse se concentrent sur les bactéries pathogènes dont la résistance aux antibiotiques est associée au plus lourd fardeau de mortalité estimé pour l'année 2019, d'après l'étude présentée dans le chapitre 1.(58) Ces espèces bactériennes sont *E. coli* ; *S. aureus* ; *K. pneumoniae* ; *S. pneumoniae* ; *A. baumannii* ; *P. aeruginosa* ; *M. tuberculosis* et *E. faecium*. Du fait de données aberrantes, les données de résistance aux antibiotiques associées à *S. aureus* résistants à la méticilline sont exclues. J'explique en détail les raisons de cette exclusion dans le paragraphe 2 de ce chapitre (chapitre 4, 2, b). Aucune donnée de résistance aux antibiotiques pour *M. tuberculosis* n'est collectée via le programme ATLAS. C'est pourquoi cette bactérie est également exclue des analyses. Au total, j'étudie donc 6 espèces bactériennes :

- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- *S. pneumoniae*
- *A. baumannii*
- *P. aeruginosa*
- Entérocoques (*E. faecium* et *Enterococcus faecalis*)

Sélection des classes antibiotiques associées à de la résistance. A partir des espèces bactériennes, j'ai sélectionné les résistances aux antibiotiques d'intérêt pour chacune d'entre elles. Je me suis basée sur la liste des bactéries résistantes prioritaires pour la découverte de nouveaux antibiotiques de l'OMS et sur le protocole de surveillance du système EARS-Net.(51, 223) Les combinaisons bactérie-antibiotique sélectionnées dans le cadre de cette thèse sont les suivantes :

- *Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones (**FR-Ec**)
- *Escherichia coli* résistantes aux aminopénicillines (**APR-Ec**)
- *Escherichia coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération (**3GCR-Ec**)
- *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux fluoroquinolones (**FR-Kp**)
- *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de troisième génération (**3GCR-Kp**)
- *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes (**CR-Kp**)
- *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux fluoroquinolones (**FR-Pa**)

- *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes (**CR-Pa**)
- *Acinetobacter baumannii* résistants aux fluoroquinolones (**FR-Ab**)
- *Acinetobacter baumannii* résistants aux carbapénèmes (**CR-Ab**)
- *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine (**VR-E**)
- *Streptococcus pneumoniae* non sensibles à la pénicilline (**PR-Sp**)
- *Streptococcus pneumoniae* résistants aux macrolides (**MLR-Sp**)

Le nombre de souches bactériennes collectées via le programme ATLAS varie en fonction de la combinaison bactérie-antibiotique, avec le nombre de souches testées le plus élevé observé pour les combinaisons de la bactérie *E. coli* (3GCR-Ec ; APR-Ec ; FR-Ec ; **figure 18B**).

Synthèse des souches incluses dans ce travail de thèse. Dans le cadre de cette thèse, j'analyse 344764 souches bactériennes uniques issues de la base de données ATLAS, et 808744 souches non uniques (c'est-à-dire que différentes molécules antibiotiques ont été testées pour la même souche bactérienne). J'analyse 13 combinaisons bactéries-antibiotiques pour 6 espèces bactériennes, 51 pays et 14 années (2006-2019). Si aucune précision n'est donnée, j'analyse les souches bactériennes issues de toutes les sources d'infections confondues. Pour des analyses complémentaires, je distingue les souches bactériennes issues du sang et les souches issues des autres sources d'infection.

Tableau 5. **Pays inclus dans la base ATLAS et sélectionnés pour les analyses de cette thèse (2006-2019), et nombres de souches non-uniqes testées selon les pays.**

Régions (Banque Mondiale)	Pays	Nombre de souches (non- uniques) testées
Amérique du Nord	États-Unis	132631
	Canada	18633
Amérique latine et Caraïbes	Argentine	15880
	Brésil	12602
	Chili	12379
	Colombie	14222
	Mexique	25570
	Venezuela	10515
	Amérique centrale (Panamá, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, El Salvador)	11329
Europe et Asie centrale	Allemagne	41697
	Autriche	7147
	Belgique	23129
	Croatie	7853
	Danemark	7499
	Espagne	55533
	Finlande	3339
	France	48546
	Grèce	14229
	Hongrie	11283
	Irlande	6603
	Italie	48853
	Lettonie	2383
	Lituanie	3164
	Pays-Bas	7018
	Pologne	13468
	Portugal	17928
	République tchèque	12090
Roumanie	8250	
Royaume-Uni	13178	

	Russie	15160
	Suède	8064
	Suisse	5540
	Turquie	12159
Asie de l'Est et Pacifique	Australie	13495
	Chine	25169
	Hong Kong	4067
	Japon	5786
	Corée du Sud	13558
	Malaisie	5649
	Philippines	9528
	Singapour	2908
	Taiwan	12550
Thaïlande	10103	
Asie du Sud	Inde	7916
	Pakistan	501
Afrique subsaharienne	Afrique du Sud	14274
Moyen-Orient et Afrique du Nord	Israël	17456
	Jordanie	2626
	Koweït	8926
	Maroc	3394
	Arabie saoudite	2964

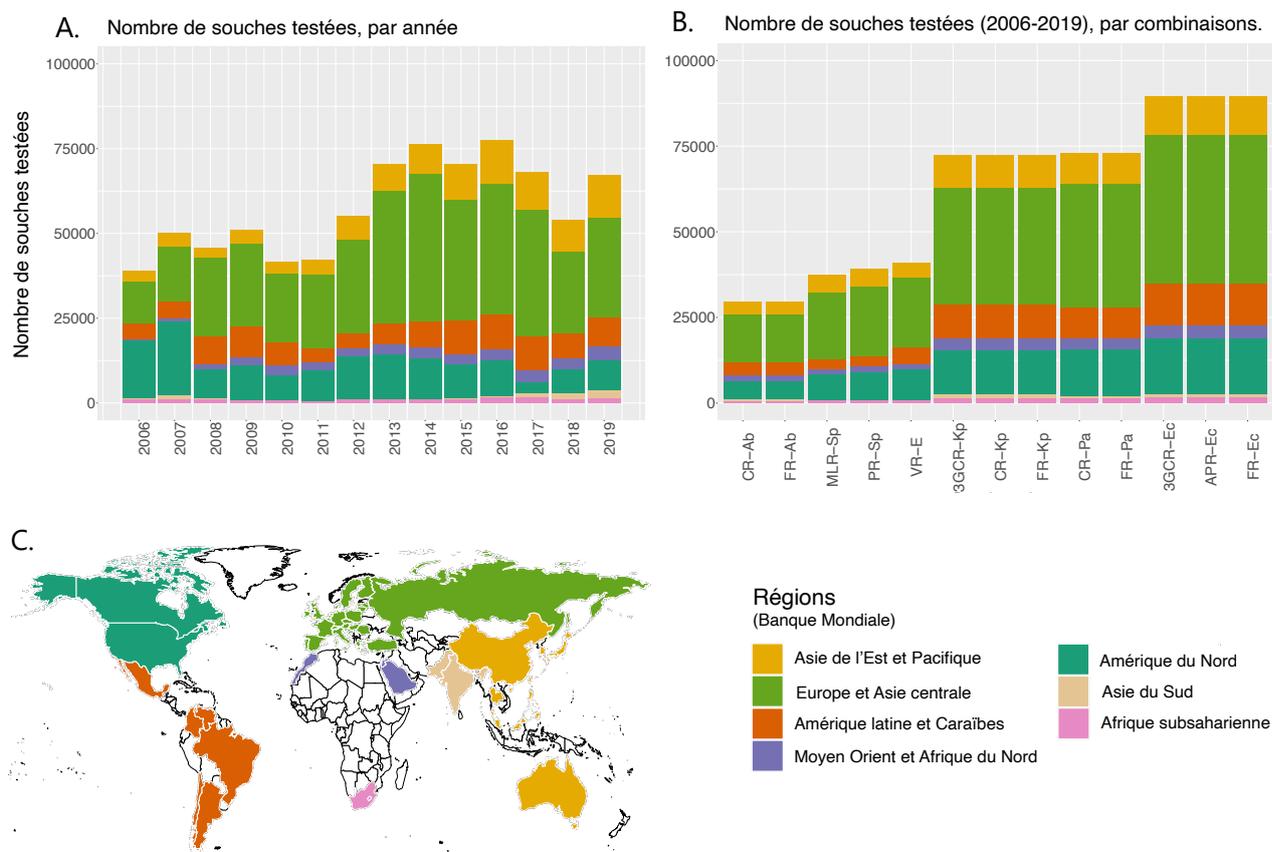


Figure 18. **Données étudiées dans ce travail de thèse, issues de la base ATLAS.**

(A) Nombre de souches testées par année (2006-2019) et par région du monde. (B) Nombre de souches testées (2006-2019) selon les combinaisons bactérie-antibiotiques.

Combinaisons : FR-Ec : *Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones ; APR-Ec : *E. coli* résistantes aux aminopénicillines ; 3GCR-Ec : *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération ; FR-Kp : *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux fluoroquinolones ; 3GCR-Kp : *K. pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de troisième génération ; CR-Kp : *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes ; FR-Pa : *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux fluoroquinolones ; CR-Pa : *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes ; FR-Ab : *Acinetobacter baumannii* résistants aux fluoroquinolones ; CR-Ab : *A.r baumannii* résistants aux carbapénèmes ; VR-E : Entérocoques résistants à la vancomycine ; PR-Sp : *Streptococcus pneumoniae* non-sensibles à la pénicilline ; MLR-Sp : *S. pneumoniae* résistants aux macrolides.

(C) Carte indiquant les 51 pays inclus dans les analyses, colorés par région du monde.

Tableau 6. **Nombre de souches rapportées par année et par région du monde (2006-2019), étudiées dans ce travail de thèse, et le pourcentage associé (%) par région parmi toutes les souches pour une année.**

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Asie de l'Est et Pacifique	3505	4313	3088	4130	3240	4146	6802	7933	8773	10782	12652	11302	9402	12745
	9.0	8.6	6.7	8.1	7.8	9.9	12.4	11.2	11.5	15.3	16.4	16.6	17.4	18.9
Europe et Asie centrale	12277	16082	22970	24348	20495	21947	27846	39259	43638	35639	38796	37112	24251	29453
	31.4	32.0	50.2	47.8	49.4	52.2	50.6	55.7	57.2	50.5	50.1	54.5	44.9	43.8
Amérique latine et Caraïbes	4626	5125	8516	9213	6938	4148	4230	6190	7478	9812	10142	10077	7397	8605
	11.8	10.2	18.6	18.1	16.7	9.9	7.7	8.8	9.8	13.9	13.1	14.8	13.7	12.8
Moyen Orient et Afrique du Nord	425	818	1338	2171	2664	2273	2518	2811	3217	3079	3348	3636	3069	3999
	1.1	1.6	2.9	4.3	6.4	5.4	4.6	4.0	4.2	4.4	4.3	5.3	5.7	5.9
Amérique du Nord	16822	21725	8496	10258	7474	9119	12572	13329	12178	9804	10395	3140	7146	8806
	43.0	43.2	18.6	20.1	18.0	21.7	22.9	18.9	16.0	13.9	13.4	4.6	13.2	13.1
Asie du Sud	503	1108	435	129	0	0	0	0	0	404	516	1140	1779	2403
	1.3	2.2	1.0	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.7	1.7	3.3	3.6
Afrique subsaharienne	974	1124	926	689	683	405	1051	997	1037	1008	1515	1630	962	1273
	2.5	2.2	2.0	1.4	1.6	1.0	1.9	1.4	1.4	1.4	2.0	2.4	1.8	1.9

d. Métadonnées associées.

Outre le pays, l'année, l'espèce bactérienne et la résistance à un antibiotique donné, d'autres informations sont collectées dans la base de données ATLAS : l'âge des patients, leur sexe, la source l'infection (site corporel du prélèvement) et le service de l'hospitalisation. Parmi les données étudiées, 55% des souches proviennent d'hommes, 44% de femmes, et 1% ne renseignent pas l'information. La distribution des souches bactériennes selon l'âge du patient est représentée sur la **figure 19A** : l'âge des patients présente un pic autour de 0 à 1 ans, puis apparaît normalement distribué avec une moyenne d'environ 70 ans. Cette distribution de l'âge des patients, en forme de J, est attendue pour les maladies infectieuses.(224) Les informations sur la source de l'infection et le service hospitalier sont résumées par espèce bactérienne dans la **figure 19B**. La distribution par source de l'infection dépend de la bactérie, avec des souches provenant fréquemment du sang et des urines pour *E. coli* ou des souches provenant fréquemment des expectorations pour *P. aeruginosa* et *S. pneumoniae*. La distribution par

service hospitalier montre que la plupart des souches pour toutes les espèces bactériennes proviennent de service de médecine générale.

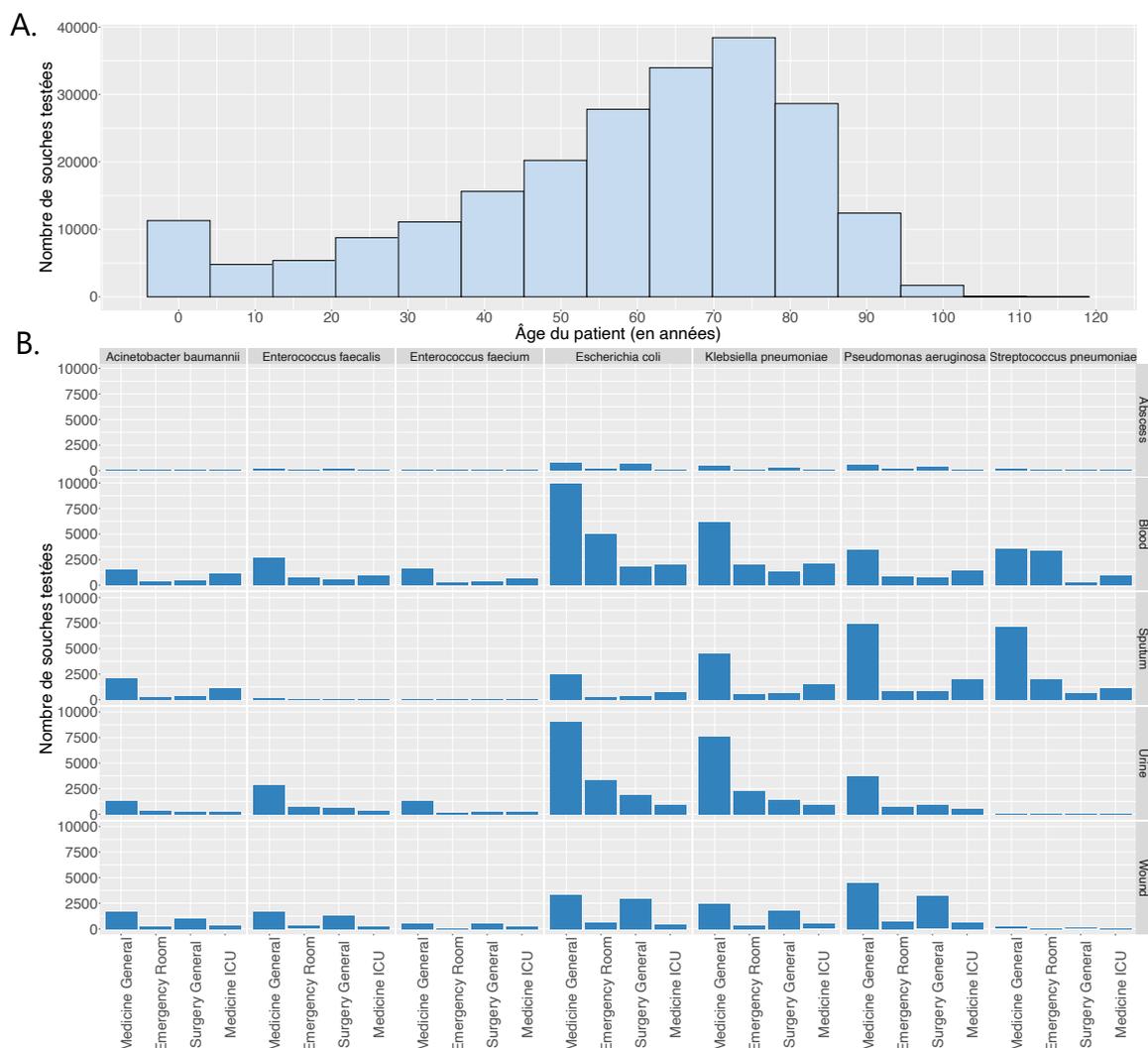


Figure 19. **Description des patients et des prélèvements dont sont issus les souches bactériennes sélectionnées dans cette thèse.**

(A) Distribution des souches bactériennes sélectionnées dans ATLAS selon l'âge du patient. (B) Distribution des souches selon l'espèce bactérienne, la source de l'infection et le service où le patient est hospitalisé. Les sources de l'infection sont : *Abscess* : abcès. *Blood* : sang. *Sputum* : expectoration. *Urine* : urine. *Wound* : plaie. Les services hospitaliers sont : *Medicine General* : service de médecine générale. *Emergency Room* : service des urgences. *Surgery General* : service de chirurgie générale. *Medicine ICU* : service de soins intensifs.

2. Comparaison de la base de données ATLAS avec d'autres bases de données issues de la surveillance mondiale de la résistance aux antibiotiques.

Les données fournies par le programme ATLAS permettent d'estimer des proportions de résistance par combinaison bactérie-antibiotique, et par pays au cours du temps. Le but premier de ce programme privé étant le suivi de l'activité de molécules antibiotiques sur des infections bactériennes, et non de la surveillance épidémiologique, l'inclusion des centres participants et l'échantillonnage des souches ne sont pas nécessairement réalisés pour être représentatif d'un pays entier. Il est donc important d'étudier la cohérence des estimations issus de ATLAS avec les proportions de résistance estimées par d'autres systèmes de surveillance supranationale publics.

a. État de l'art.

Dans la littérature, les données de résistance aux antibiotiques collectées par le système ATLAS ont été comparées à des données collectées par d'autres systèmes de surveillance, tels que EARS-Net, GLASS ou ResistanceMap – une base de données mondiales qui regroupe les données de EARS-Net et d'autres systèmes nationaux. Je présente ici en détails les trois principales études publiées sur le sujet, à ma connaissance.

Résultats issus de précédentes études. Dans l'étude de Leclerc et collègues, les auteurs comparent les données de ATLAS aux données des bases EARS-Net et ResistanceMap.(225) Ils définissent ici la « concordance » des données ATLAS comme le pourcentage des valeurs estimées de proportions de résistance qui chevauchent les intervalles de confiance estimés à partir des autres bases de données, et ce pour toutes les combinaisons bactérie-antibiotique-pays-année présentes parmi les trois bases. Comparée aux données de l'ECDC et de ResistanceMap, la concordance des données ATLAS varie de 5 à 30% sur la période de 2004 à 2017. Puis, dans l'étude de Pallett et collègues, les auteurs comparent les données de ATLAS aux données de la base GLASS pour 28 pays, une année de donnée (2019), et pour les bactéries *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* et *S. pneumoniae*.(226) Ici, les auteurs retrouvent une différence absolue entre les proportions de résistance moyenne rapportées par le système GLASS et celle

rapportées par le système GLASS qui varient entre -26% et 35% parmi toutes les combinaisons bactéries-antibiotique-année en 2019. Enfin, dans l'étude de Catalan et collègues, les auteurs comparent les données de ATLAS aux données des bases EARS-Net et ResistanceMap pour la période 2004-2017, 70 pays et 827 combinaisons bactérie-antibiotique.(227) L'étude suggère une surestimation modérée mais significative des proportions de résistance parmi toutes les combinaisons bactérie-antibiotique-pays-année estimées par les données ATLAS comparé à celles estimées dans les deux autres bases ; ce qui concorde avec les résultats de Leclerc et collègues.(225) Les auteurs observent que cette différence diminue avec le nombre total de souches testées par combinaison bactérie-antibiotique-pays-année dans ATLAS. Par étude de simulation, ils montrent que la surestimation des proportions de résistance ne serait pas due à un biais systématique en faveur d'un échantillonnage plus fréquent des souches résistantes dans ATLAS. L'hypothèse principale proposée par les auteurs pour expliquer cette surestimation dans la base ATLAS est un biais d'échantillonnage spatial. Une couverture géographique moindre conduit à l'échantillonnage d'une partie seulement des souches bactériennes circulantes. Au contraire, un nombre plus élevé d'observations implique un plus grand nombre de centres participants dans le pays, donc une plus grande couverture géographique, et finalement une plus grande probabilité de capturer toutes les souches circulantes.

Discussion des études publiées. Ces différentes analyses montrent des écarts significatifs entre les proportions de résistance de toutes les combinaisons bactérie-antibiotique confondues estimées à partir des données de ATLAS et celles estimées par EARS-Net, GLASS ou ResistanceMap. Toutefois, l'étude de Catalan et collègues montre qu'il y a une association positive entre la similarité des proportions de résistance estimées entre les bases et le nombre de souches testées dans ATLAS par combinaison bactérie-antibiotique-pays-année ; suggérant une bonne concordance quand les tailles d'échantillons sont élevées.(227) Ces études présentent certaines limites, notamment que les comparaisons sont réalisées pour toutes les combinaisons bactérie-antibiotique disponibles, et non combinaison par combinaison ou ne sont réalisés que pour une année de données.(225, 226)

b. Comparaison des données issues de ATLAS et de EARS-Net : analyse longitudinale par combinaison bactérie-antibiotique.

Dans ce contexte, je réalise ma propre analyse de comparaison entre ATLAS et EARS-Net qui s'intéresse aux tendances temporelles des proportions de résistance individuellement pour chaque combinaison bactérie-antibiotique.

Données à disposition et méthodes de comparaison. Le choix de la base EARS-Net s'est principalement basé sur deux critères. Premièrement, les données sont publiquement disponibles sur le site de l'ECDC et facile d'accès (pas de formulaire d'accès nécessaire, contrairement à ResistanceMap). Deuxièmement, elles couvrent une période temporelle longue, comprenant notre période d'intérêt 2006-2019 (contrairement à GLASS qui commence sa collecte en 2017). Ainsi, j'analyse les tendances temporelles des proportions de résistance estimées à partir des bases ATLAS et EARS-Net, pour 2006-2019, et pour les pays européens dont les données sont disponibles dans les deux bases. Les tendances temporelles sont examinées à la fois pour les souches issues de prélèvements du sang (données collectées par EARS-Net et ATLAS) et les souches issues de toutes les sources (données disponibles uniquement dans ATLAS, utilisées dans les analyses principales de ces travaux de thèse). Les comparaisons à l'aide de tests statistiques sont réalisées uniquement sur les données issues de prélèvements sanguins. La comparaison des proportions moyennes de résistance pour la période 2006-2019 entre ATLAS et EARS-Net est réalisée à l'aide d'un test z. La comparaison des pentes des modèles de régression linéaire sur les tendances temporelles pondérées entre ATLAS et EARS-Net est réalisé en utilisant un terme d'interaction entre l'année et la base de données utilisée. Les graphiques et les résultats des tests statistiques sont présentés par combinaison bactérie-antibiotique dans les **figures 20-33**. Le **tableau 7** propose une synthèse de ces résultats sur l'ensemble des pays comparés par combinaison bactérie-antibiotique, en décrivant les pourcentages de pays ne présentant pas de différence significative entre ATLAS et EARS-Net pour les proportions moyennes ou les tendances temporelles.

Résultats de l'analyse de comparaison ATLAS versus EARS-Net. Les données de résistance pour 20 pays sont disponibles dans les deux bases. Cependant, pour certaines combinaisons

bactéries-antibiotiques, la Finlande, la Lettonie, la Lituanie, la Roumanie ou l'Autriche ne rapportent pas de données issues de prélèvements sanguins dans ATLAS. De plus, la Grèce ne rapporte pas de données de non-sensibilité pour *S. pneumoniae* dans EARS-Net. J'ai donc au total 20 tendances temporelles de proportions de résistance à comparer visuellement et de 15 à 19 points de comparaisons pour les tests statistiques. Premièrement, j'observe visuellement sur les **figures 20-33** que les intervalles de confiance à 95% autour des proportions estimées par ATLAS pour toutes les combinaisons sont plus larges que ceux observés pour les données EARS-Net (ECDC). Cela s'explique par les tailles plus réduites d'échantillon par combinaison bactérie-antibiotique-pays-année. L'incertitude est également plus grande pour les données ATLAS concernant les souches issues du sang, comparé aux souches provenant de toutes les sources. Deuxièmement, les tendances temporelles de proportions de résistance pour les *S. aureus* résistants à la méticilline (MR-Sa) issues des données de ATLAS présentent une forte diminution entre les années 2017 et 2018, tendance qui ne concorde pas avec les proportions issues de EARS-Net (**figure 33**). Pour cette raison, la combinaison MR-Sa est exclue des analyses de cette thèse. Troisièmement, j'observe une bonne concordance globale des tendances temporelles entre ATLAS et EARS-Net pour la période 2006-2019 (**figures 20-32**). Par opposition, les proportions moyennes sont moins similaires, avec une surestimation fréquente des proportions de résistance par ATLAS comparé à EARS-Net parmi toutes les combinaisons (**figures 20-32**). Par exemple, les proportions moyennes de résistance pour les *P. aeruginosa* résistants aux fluoroquinolones (FR-Pa) sont très différentes entre ATLAS et EARS-Net, avec seulement 4/18 (22%) pays n'ayant pas de proportions moyennes statistiquement significativement différentes sur la période 2006-2019 (**tableau 7**). Toutefois, les tendances temporelles pour FR-Pa sont plutôt similaires, avec 14/18 (78%) des pays n'ayant pas de pentes de régression linéaire sur les tendances statistiquement significativement différentes (**tableau 7**). Pour les autres combinaisons, plus de 40% des pays présentent des proportions de résistance moyennes pour 2006-2019 similaires (non statistiquement significativement différentes), et plus de 70% des pays présentent des tendances temporelles de résistance pour 2006-2019 similaires (non statistiquement significativement différentes) (**tableau 7**).

Tableau 7. **Synthèse des résultats de la comparaison ATLAS versus EARS-Net.**

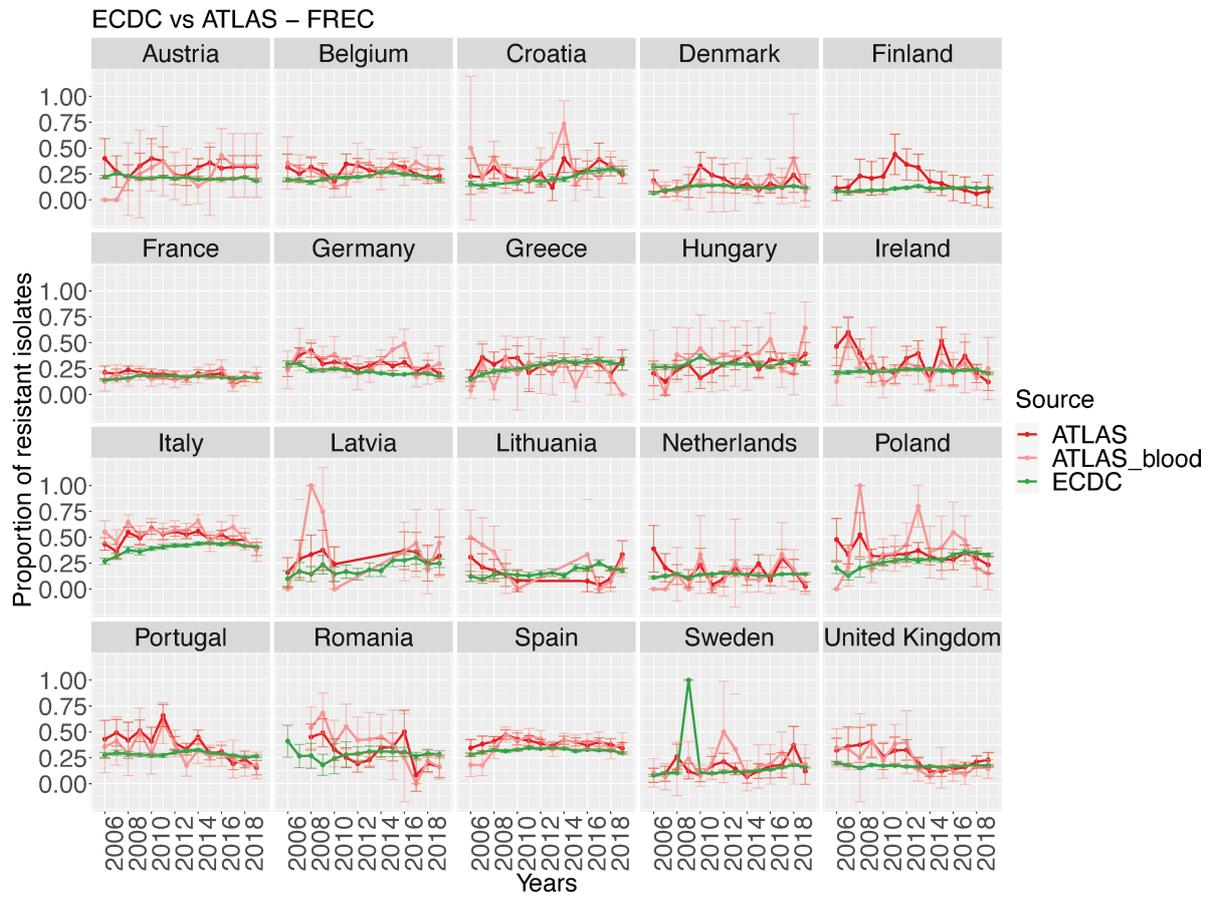
Effectifs (et pourcentages associés) du nombre de pays sans différence statistiquement significative pour les tests z de comparaison de proportions moyennes et pour les tests d'interaction ANOVA sur les pentes de régression des tendances temporelles, sur la période 2006-2019 entre ATLAS et EARS-Net (ECDC). L'effectif total de comparaison est de 15 à 19 pays ; ou moins pour les combinaisons où les tendances temporelles des proportions de résistance sont fréquemment zéro (CR-Kp ; CR-Pa ; FR-Ab ; CR-Ab ; VR-E ; PR-Sp ; MLR-Sp). **Combinaisons** : FR-Ec : *Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones ; APR-Ec : *E. coli* résistantes aux aminopénicillines ; 3GCR-Ec : *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération ; FR-Kp : *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux fluoroquinolones ; 3GCR-Kp : *K. pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de troisième génération ; CR-Kp : *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes ; FR-Pa : *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux fluoroquinolones ; CR-Pa : *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes ; FR-Ab : *Acinetobacter baumannii* résistants aux fluoroquinolones ; CR-Ab : *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes ; VR-E : Entérocoques résistants à la vancomycine ; PR-Sp : *Streptococcus pneumoniae* non-sensibles à la pénicilline ; MLR-Sp : *S. pneumoniae* résistants aux macrolides.

	% de pays sans différence statistiquement significative de proportions moyennes de résistance sur 2006-2019 entre ATLAS et EARS-Net	% de pays sans différence statistiquement significative de tendances temporelles de résistance sur 2006-2019 entre ATLAS et EARS-Net
FR-Ec	9/19 (47%)	17/19 (89%)
APR-Ec	8/19 (42%)	19/19 (100%)
3GCR-Ec	12/19 (63%)	17/19 (89%)
FR-Kp	15/18 (83%)	17/18 (94%)
3GCR-Kp	12/18 (67%)	17/18 (94%)
CR-Kp	13/18 (72%)	11/11 (100%)
FR-Pa	4/18 (22%)	14/18 (78%)
CR-Pa	14/18 (78%)	13/16 (81%)
FR-Ab	8/15 (53%)	10/14 (71%)
CR-Ab	6/15 (40%)	10/13 (77%)
VR-E	16/19 (84%)	14/14 (100%)

PR-Sp	8/16 (50%)	15/16 (94%)
MLR-Sp	14/16 (87%)	13/14 (93%)

Discussion et implications pour les travaux de thèse. Dans un premier temps, ces analyses ont permis d'affiner la sélection des combinaisons bactérie-antibiotique à analyser parmi les données de ATLAS. En effet, la combinaison MR-SA est exclue des analyses de cette thèse car les proportions de résistances estimées par les données issues de ATLAS sont trop différentes de celles estimées par les données de EARS-Net et présente des incohérences. Dans un deuxième temps, à l'instar de Catalan et collègues, je retrouve une surestimation des proportions de résistance aux antibiotiques dans les données de ATLAS pour certaines combinaisons bactérie-antibiotique.(227) Néanmoins, ces analyses suggèrent une bonne concordance entre les données EARS-Net et celles d'ATLAS pour les tendances temporelles sur la période 2006-2019 pour les 13 combinaisons bactérie-antibiotique analysées dans cette thèse. Au vu de ces résultats, une comparaison inter-pays des tendances temporelles est donc pertinente.

A.



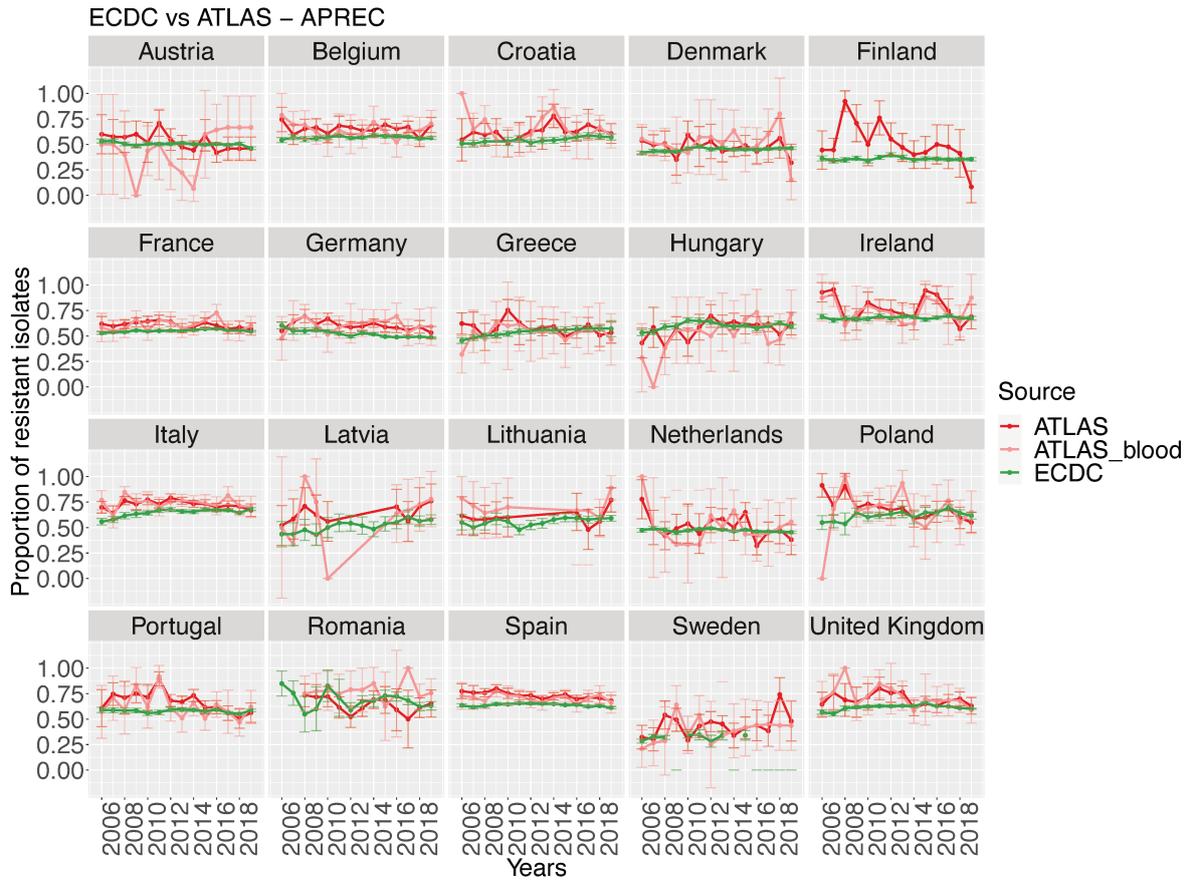
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Austria"	0.266	0.209	0.14558	0.00792	-0.00273	0.61674
"Belgium"	0.285	0.223	0.00039	0.00741	0.00205	0.64772
"Croatia"	0.286	0.218	8e-04	0.00507	0.01262	0.35713
"Denmark"	0.144	0.121	0.24612	0.00308	0.0021	0.93523
"France"	0.172	0.166	0.58823	-0.00023	0.00018	0.95248
"Germany"	0.325	0.202	0	-0.00626	-0.00593	0.97544
"Greece"	0.224	0.269	0.13175	0.01604	0.01351	0.78656
"Hungary"	0.366	0.298	0.07337	6e-05	0.002	0.91454
« Ireland »	0.246	0.229	0.47409	-0.00744	0.00049	0.39096
« Italy »	0.558	0.417	0	-0.00553	0.00376	0.38856
« Latvia »	0.385	0.223	0.00981	-0.02472	0.01119	0.13384
« Lithuania »	0.25	0.176	0.04192	-0.02024	0.00762	0.03317
« Netherlands »	0.126	0.14	0.72244	-0.00458	0.00134	0.73755
« Poland »	0.337	0.308	0.35751	0.00167	0.0123	0.43934
« Portugal »	0.295	0.284	0.63712	-0.01931	-0.00228	0.17565
« Romania »	0.38	0.291	0.00463	-0.03939	-0.00033	1 ^e -05
« Spain »	0.394	0.323	0	0.00712	-0.00011	0.3778
« Sweden »	0.174	0.127	0.04886	0.0089	0.00604	0.79684
« United Kingdom »	0.196	0.173	0.21573	-0.01731	0.00055	0.06593

Figure 20. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : FR-Ec.

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



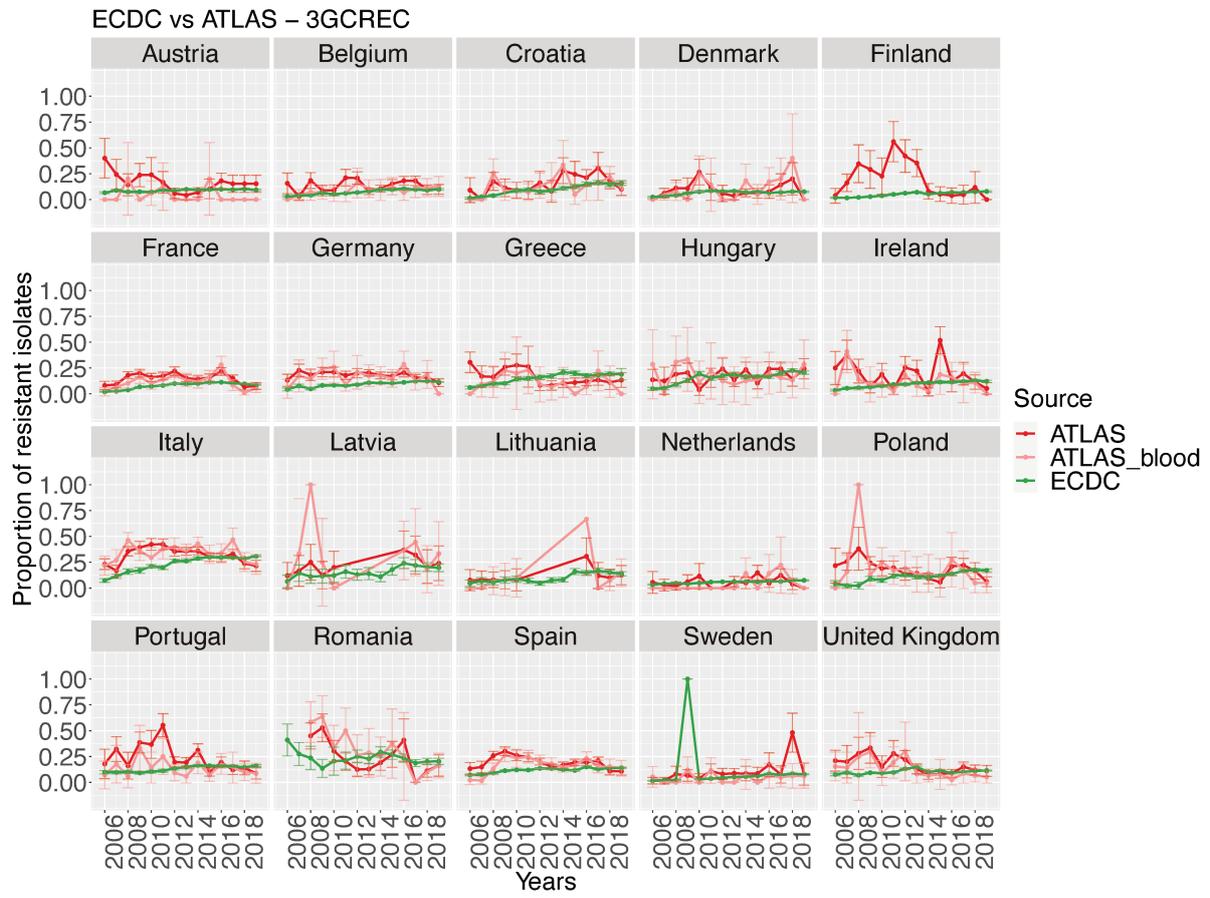
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Austria"	0.435	0.501	0.16953	0.01999	-0.00274	0.33045
"Belgium"	0.637	0.57	0.00129	-0.00275	0.00059	0.55309
"Croatia"	0.622	0.548	0.00248	4e-05	0.00571	0.35476
"Denmark"	0.505	0.452	0.07003	-0.00797	0.00226	0.25865
"France"	0.609	0.553	1e-05	0.00181	0.0015	0.95452
"Germany"	0.615	0.499	0	-0.00033	-0.00591	0.48291
"Greece"	0.524	0.536	0.75256	0.00647	0.00896	0.68923
"Hungary"	0.534	0.601	0.10052	0.01525	0.00195	0.50768
"Ireland"	0.726	0.679	0.05135	-0.00517	0.00068	0.47652
"Italy"	0.751	0.656	0	-0.00391	0.00423	0.17627
"Latvia"	0.673	0.537	0.07139	0.01806	0.01047	0.51089
"Lithuania"	0.718	0.569	0.00127	0.00822	0.00594	0.77822
"Netherlands"	0.51	0.47	0.37336	0.00541	-0.00209	0.63064
« Poland »	0.679	0.632	0.15212	-0.00361	0.00506	0.47005
« Portugal »	0.604	0.578	0.2601	-0.01991	-0.00119	0.0973
« Romania »	0.759	0.667	0.00447	-0.00301	-0.00779	0.63357
« Spain »	0.707	0.638	0	-0.00385	-0.00138	0.62937
« Sweden »	0.417	0.318	0.00252	0.01028	0.00552	0.62419
« United Kingdom »	0.68	0.617	0.00738	-0.00873	-0.00027	0.57509

Figure 21. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : APR-Ec.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



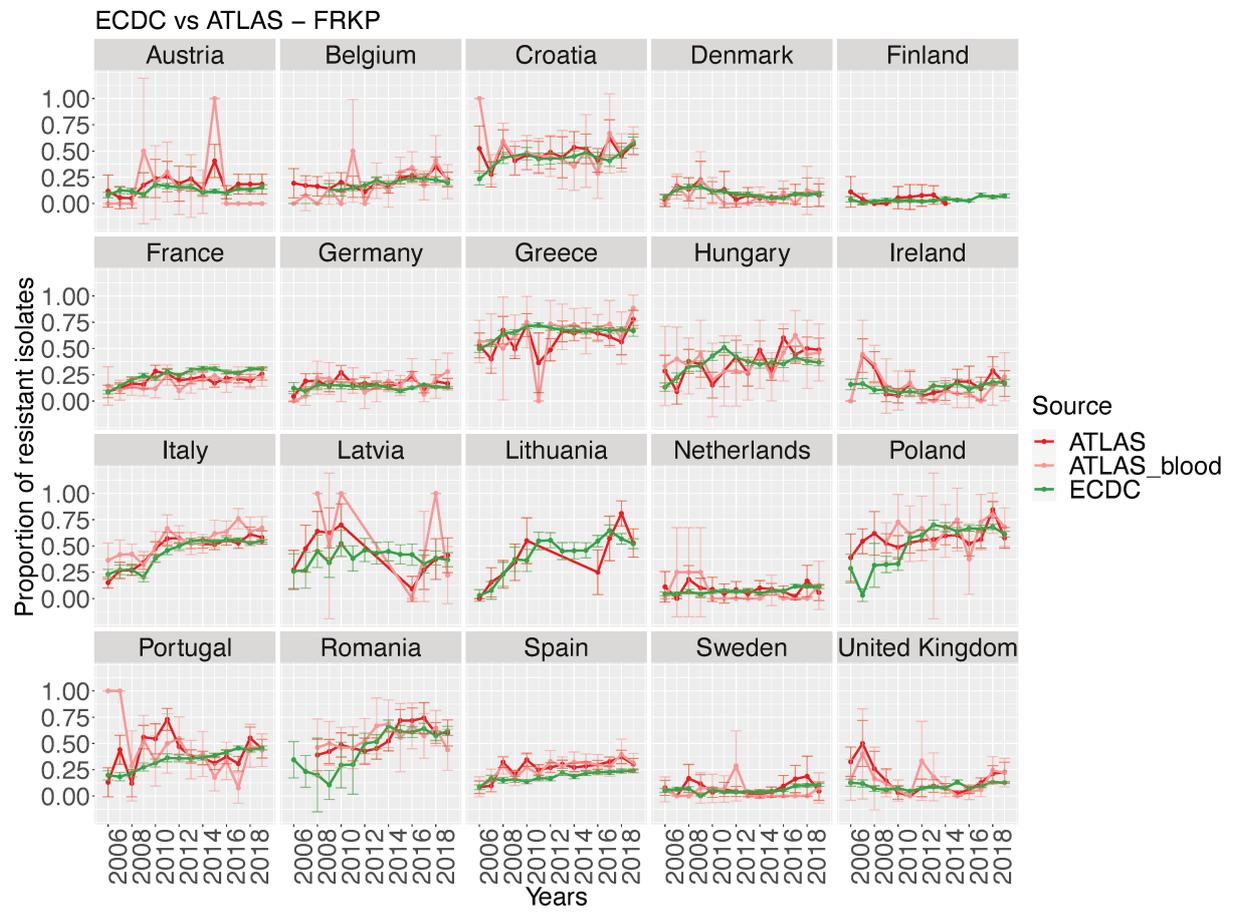
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Austria"	0.032	0.091	0.03437	0.01326	0.00217	0.81867
"Belgium"	0.09	0.08	0.43216	0.00623	0.00567	0.89276
"Croatia"	0.133	0.103	0.05479	0.00304	0.01192	0.11949
"Denmark"	0.092	0.068	0.12836	0.00921	0.00327	0.64897
"France"	0.122	0.084	0	-0.00447	0.00685	0.12755
"Germany"	0.164	0.11	1e-05	0.00509	0.00502	0.99342
"Greece"	0.102	0.148	0.05363	-0.00299	0.0118	0.13754
"Hungary"	0.186	0.166	0.56143	-0.00525	0.01236	0.39669
"Ireland"	0.115	0.097	0.28017	-0.00177	0.00694	0.26653
« Italy »	0.358	0.281	0	-0.00121	0.01382	0.16657
« Latvia »	0.327	0.174	0.00728	-0.00169	0.00965	0.56198
« Lithuania »	0.089	0.118	0.39479	0.00302	0.00919	0.61732
« Netherlands »	0.056	0.061	0.94448	-0.01875	0.00274	0.43957
« Poland »	0.159	0.139	0.41563	-0.01113	0.01113	0.00641
« Portugal »	0.127	0.145	0.28857	-0.00074	0.00573	0.40025
« Romania »	0.308	0.225	0.00437	-0.04144	-0.00541	0.00053
« Spain »	0.182	0.123	0	0.0115	0.00469	0.21358
« Sweden »	0.055	0.056	1	-0.00181	0.00543	0.31501
« United Kingdom »	0.106	0.106	1	-0.01042	0.00161	0.32662

Figure 22. Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : 3GCR-Ec.

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



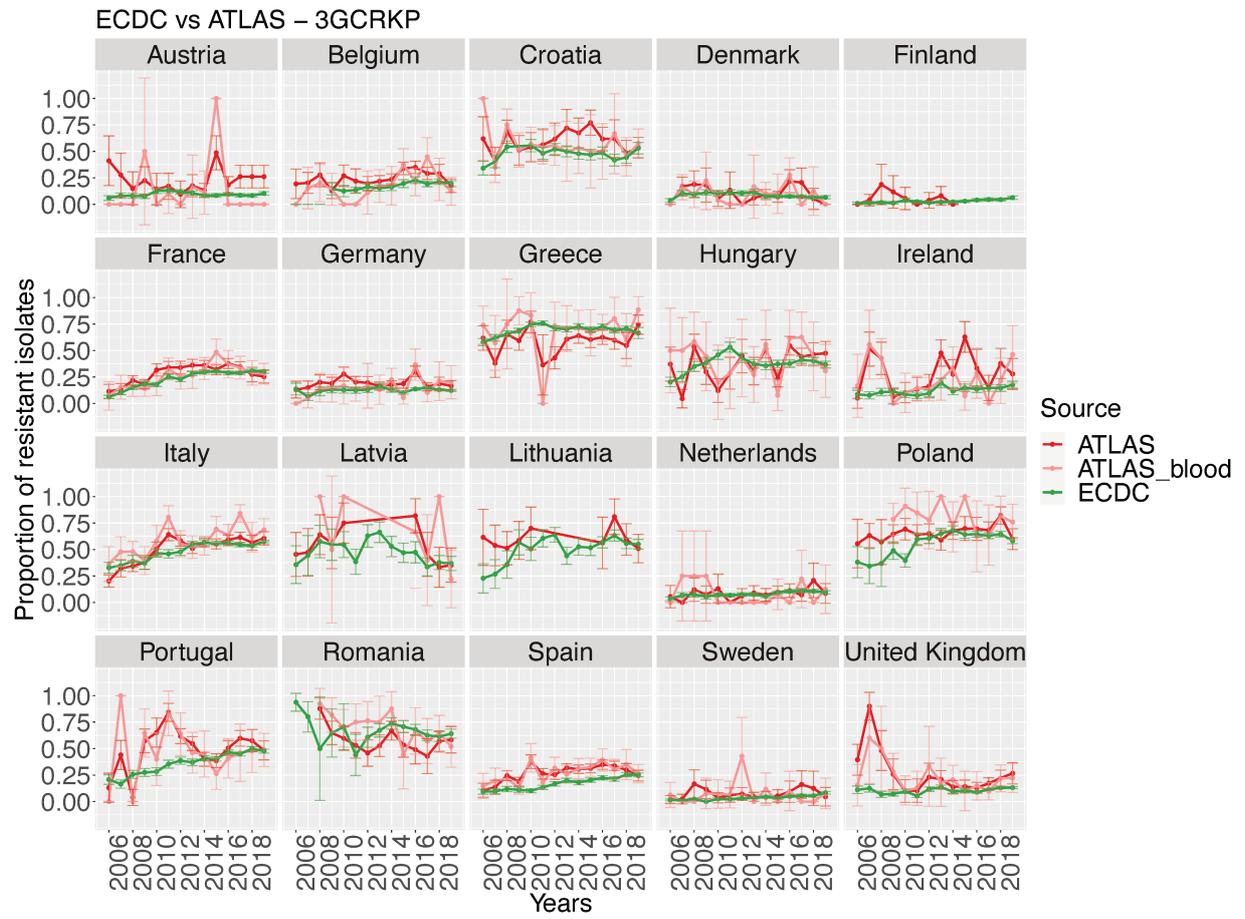
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
« Austria »	0.155	0.132	0.74738	-0.04353	0.00182	0.63338
« Belgium »	0.209	0.204	0.89705	0.01466	0.00865	0.54037
« Croatia »	0.469	0.439	0.30095	0.0096	0.01382	0.68735
« Denmark »	0.089	0.095	0.83852	-0.00071	-0.00322	0.86189
« Portugal »	0.183	0.267	0	0.01054	0.01344	0.7725
« Germany »	0.171	0.134	0.03203	0.00276	0.00033	0.75438
« Greece »	0.688	0.665	0.47248	0.018	0.00633	0.53046
« Hungary »	0.393	0.368	0.60094	0.01325	0.01002	0.90705
« Ireland »	0.134	0.135	1	-0.00732	0.005	0.37986
« Italy »	0.551	0.522	0.08835	0.02676	0.01841	0.56418
« Latvia »	0.391	0.399	1	-0.02958	-0.0018	0.52998
« Netherlands »	0.078	0.08	1	-0.0132	0.00505	0.50813
« Poland »	0.648	0.628	0.67997	0.01406	0.03016	0.68994
« Portugal »	0.377	0.395	0.6056	-0.01301	0.02034	0.03839
« Romania »	0.546	0.588	0.23891	0.01029	0.02438	0.40288
« Spain »	0.27	0.199	0	0.01477	0.01033	0.36117
« Sweden »	0.051	0.065	0.62018	0.00144	0.00321	0.92519
« United Kingdom »	0.127	0.102	0.18594	-0.00039	0.00549	0.66982

Figure 23. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : FR-Kp.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



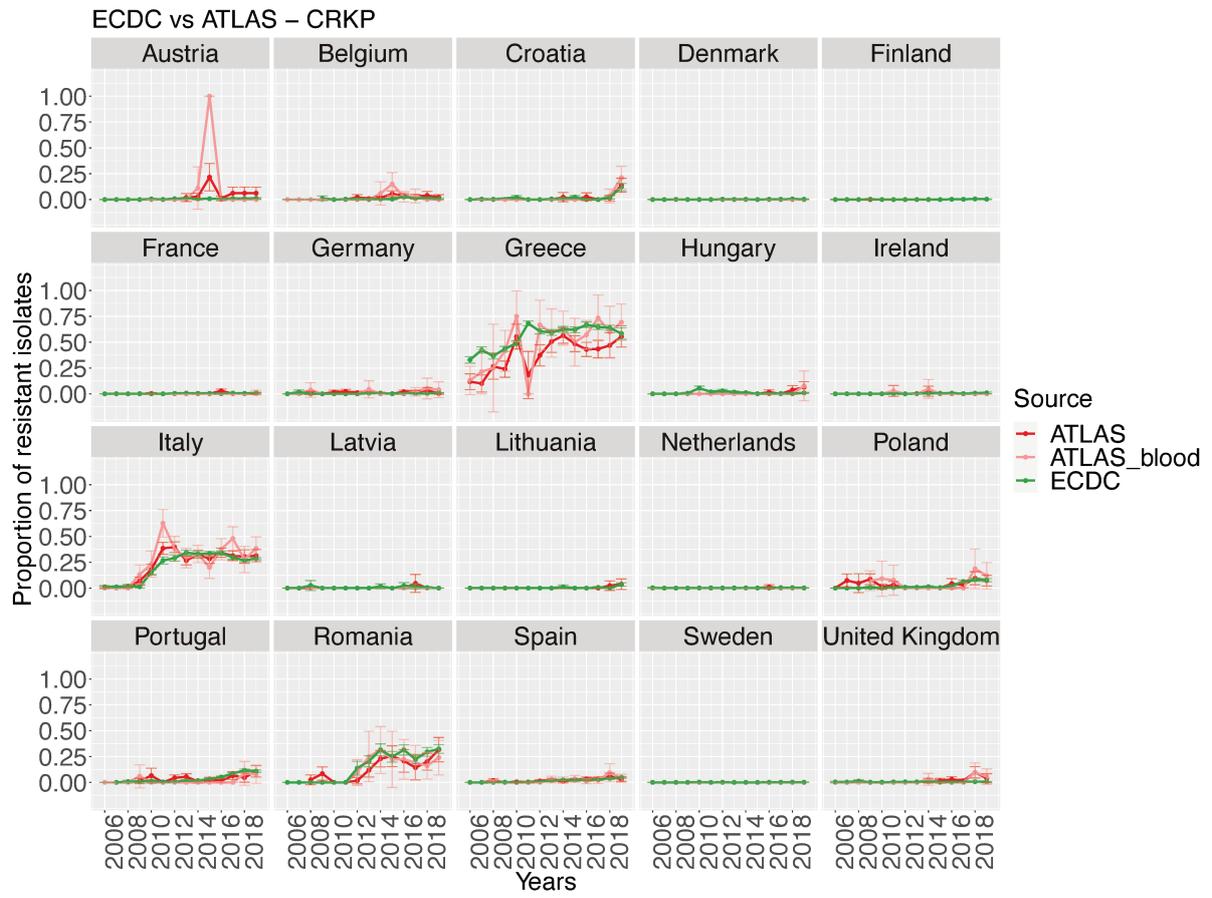
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Austria"	0.086	0.096	0.98646	-0.01293	0.00058	0.86112
"Belgium"	0.228	0.183	0.07827	0.00673	0.00867	0.81186
"Croatia"	0.534	0.479	0.054	0.00126	0.00194	0.95207
"Denmark"	0.111	0.083	0.16851	0.00547	-0.00116	0.62881
"France"	0.274	0.255	0.22977	0.01894	0.01824	0.94562
"Germany"	0.159	0.13	0.09317	0.00527	0.00088	0.55964
"Greece"	0.741	0.699	0.15915	0.00223	0.00413	0.90175
"Hungary"	0.429	0.383	0.31718	-0.00911	0.00551	0.5834
"Ireland"	0.228	0.127	1e-05	-0.00281	0.00667	0.45125
« Italy »	0.588	0.541	0.00455	0.02373	0.01322	0.296
« Latvia »	0.478	0.458	1	-0.03737	-0.01616	0.7436
« Netherlands »	0.109	0.085	0.63949	-0.00995	0.00453	0.46992
« Poland »	0.786	0.617	5 ^e -05	-0.00932	0.00936	0.36133
« Portugal »	0.463	0.419	0.17651	-0.02077	0.02286	0.0203
"Romania"	0.697	0.661	0.29031	-0.02637	-0.01664	0.39042
"Spain"	0.265	0.189	0	0.01435	0.01381	0.9131
"Sweden"	0.08	0.042	0.04969	0.0025	0.00408	0.84375
"United Kingdom"	0.19	0.112	4e-05	-0.00451	0.00466	0.45408

Figure 24. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : 3GCR-Kp.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



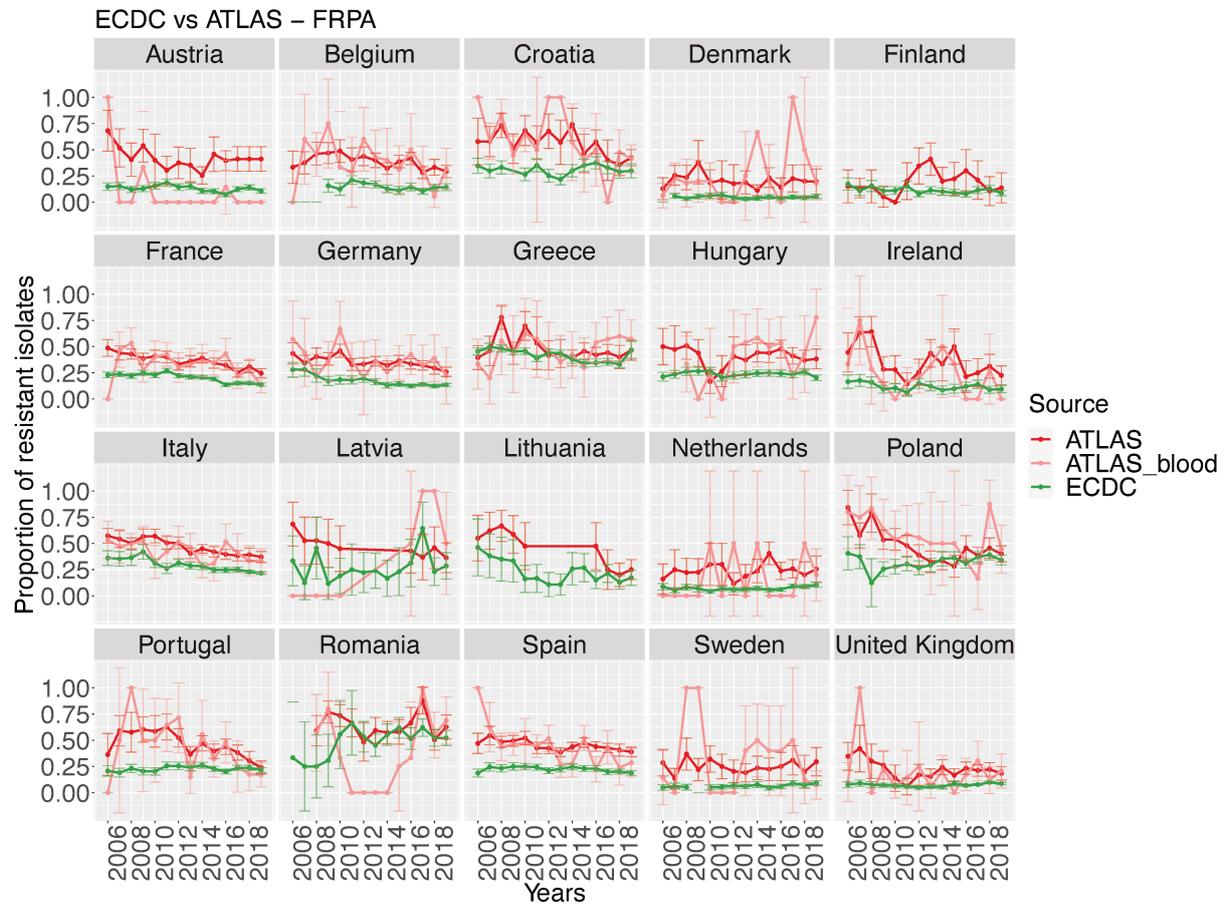
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Austria"	0.034	0.007	0.10871	NA	0.00096	NA
"Belgium"	0.034	0.01	0.00063	-0.02097	0.00125	0.37278
"Croatia"	0.034	0.017	0.0319	0.17706	0.00196	0.32882
"Denmark"	0	0.002	1	NA	0.00015	NA
"France"	0.001	0.005	0.24424	NA	0.00058	NA
"Germany"	0.012	0.005	0.12033	-0.00075	0.00076	0.81595
"Greece"	0.534	0.558	0.47074	0.03905	0.02404	0.55075
"Hungary"	0.007	0.011	0.99226	NA	-0.00097	NA
"Ireland"	0.009	0.004	0.54643	0.00635	0.00029	0.66849
"Italy"	0.275	0.279	0.81776	0.01434	0.02503	0.76283
« Latvia »	0	0.006	1	NA	-0.00261	NA
« Netherlands »	0	0.002	1	NA	4 ^e -05	NA
« Poland »	0.069	0.042	0.15478	0.00679	0.00588	0.9703
« Portugal »	0.023	0.062	0.01509	0.00212	0.00992	0.78883
« Romania »	0.13	0.266	1 ^e -05	0.00955	0.01639	0.71661
« Spain »	0.017	0.021	0.4588	0.00211	0.00402	0.26815
« Sweden »	0	0.001	1	NA	-4 ^e -05	NA
« United Kingdom »	0.023	0.005	2 ^e -04	0.00826	0.00038	0.44699

Figure 25. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : CR-Kp.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



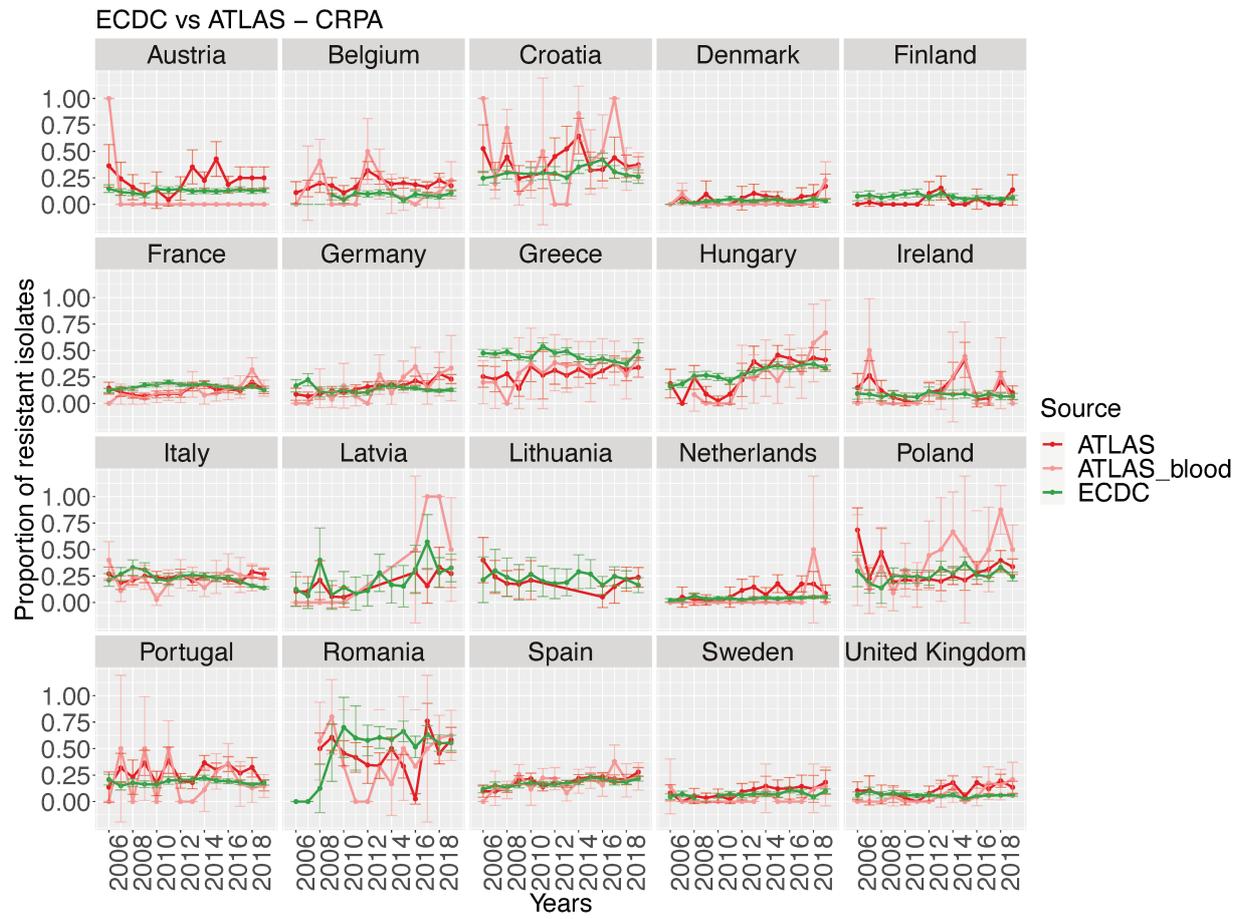
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Austria"	0.091	0.128	0.70694	-0.02721	-0.00365	0.78785
"Belgium"	0.366	0.149	0	-0.03736	-0.00558	0.0168
"Croatia"	0.541	0.309	0	-0.02234	0.00055	0.03954
"Denmark"	0.189	0.048	0	0.00785	-0.00026	0.29712
"France"	0.327	0.196	0	-0.02254	-0.00965	0.1393
"Germany"	0.359	0.146	0	-0.00651	-0.00763	0.91378
"Greece"	0.48	0.417	0.08179	0.01818	-0.01253	0.01123
"Hungary"	0.447	0.238	0	0.01565	-0.00093	0.37762
"Ireland"	0.229	0.116	0.00018	-0.00035	-0.00243	0.92349
"Italy"	0.424	0.252	0	-0.01402	-0.01163	0.65139
« Latvia »	0.385	0.261	0.50355	0	0.00899	0.95852
« Netherlands »	0.2	0.072	0.0192	-0.03795	0.00238	0.37212
« Poland »	0.577	0.333	0	-0.01683	0.0077	0.05648
« Portugal »	0.332	0.229	0.00105	-0.03593	0.00079	0.02271
« Romania »	0.479	0.538	0.40335	-0.00019	0.01005	0.58026
« Spain »	0.406	0.222	0	-0.01916	-0.0031	0.05399
« Sweden »	0.208	0.067	0	-0.01109	0.00242	0.26519
« United Kingdom »	0.169	0.078	0	0.00788	0.00219	0.53679

Figure 26. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : FR-Pa.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



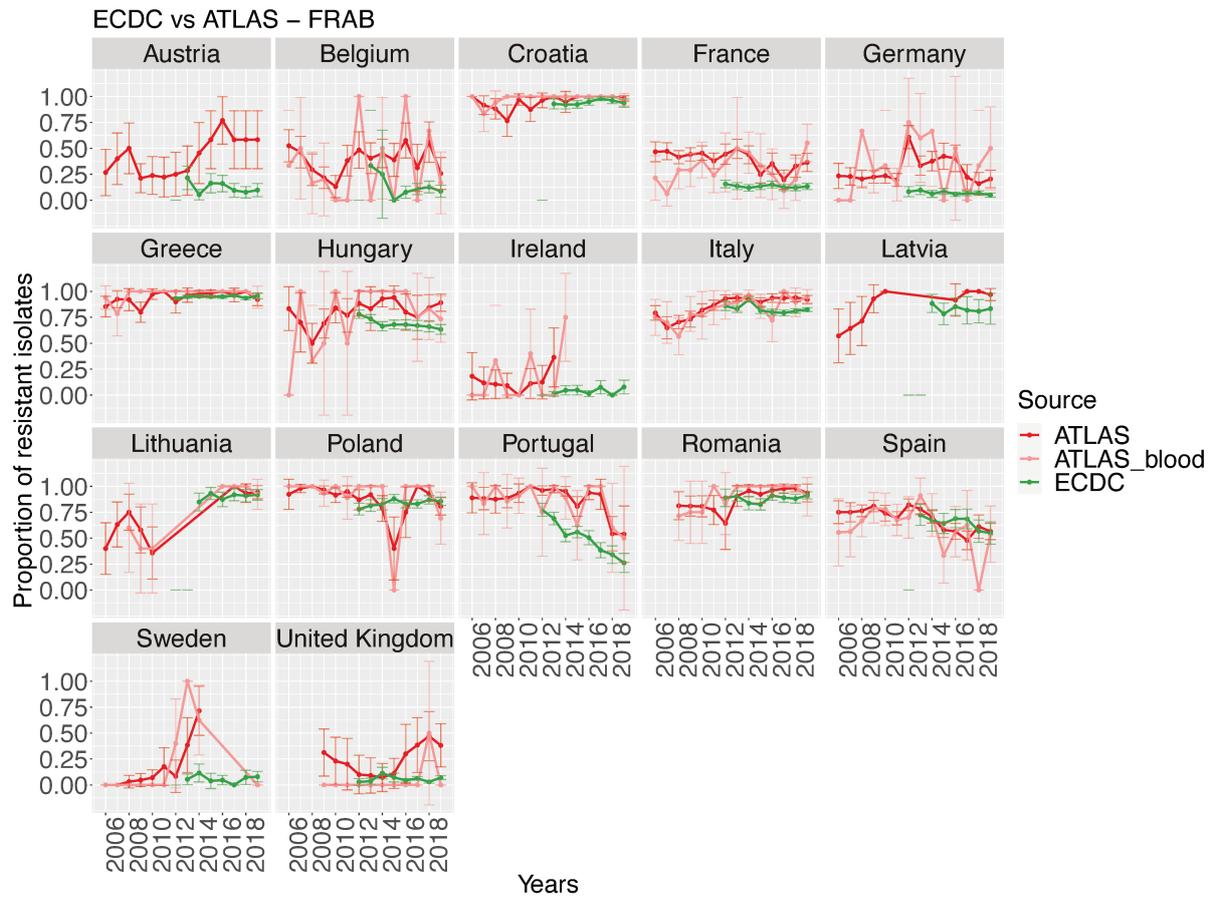
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Austria"	0.03	0.128	0.15637	NA	0.00129	NA
"Belgium"	0.186	0.091	9e-05	-0.02074	-0.00047	0.19469
"Croatia"	0.35	0.309	0.22849	0.0126	0.00446	0.56402
"Denmark"	0.056	0.034	0.24396	0.01087	0.00129	0.44384
« Portugal »	0.125	0.161	0.01335	0.01019	-0.00067	0.1028
« Germany »	0.168	0.134	0.12869	0.02123	-0.00062	0.04053
« Greece »	0.332	0.451	0.00093	0.01376	-0.00699	0.1234
« Hungary »	0.289	0.296	0.9665	0.03829	0.01481	0.176
« Ireland »	0.099	0.079	0.5077	0.01368	-0.00069	0.55483
« Italy »	0.218	0.193	0.12869	0.00717	-0.01288	0.0263
« Latvia »	0.385	0.235	0.36714	0	0.02049	0.89681
« Netherlands »	0.033	0.041	1	NA	0.00182	NA
« Poland »	0.387	0.273	0.01099	0.04683	0.00375	0.00343
« Portugal »	0.202	0.187	0.66606	-0.03358	-1^e-04	0.0628
« Romania »	0.507	0.574	0.32296	0.00328	0.00512	0.93188
« Spain »	0.202	0.182	0.21446	0.00686	0.00597	0.88344
« Sweden »	0.065	0.072	0.97627	-0.00026	0.00238	0.87786
« United Kingdom »	0.092	0.058	0.05866	0.01077	-0.00067	0.26536

Figure 27. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : CR-Pa.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



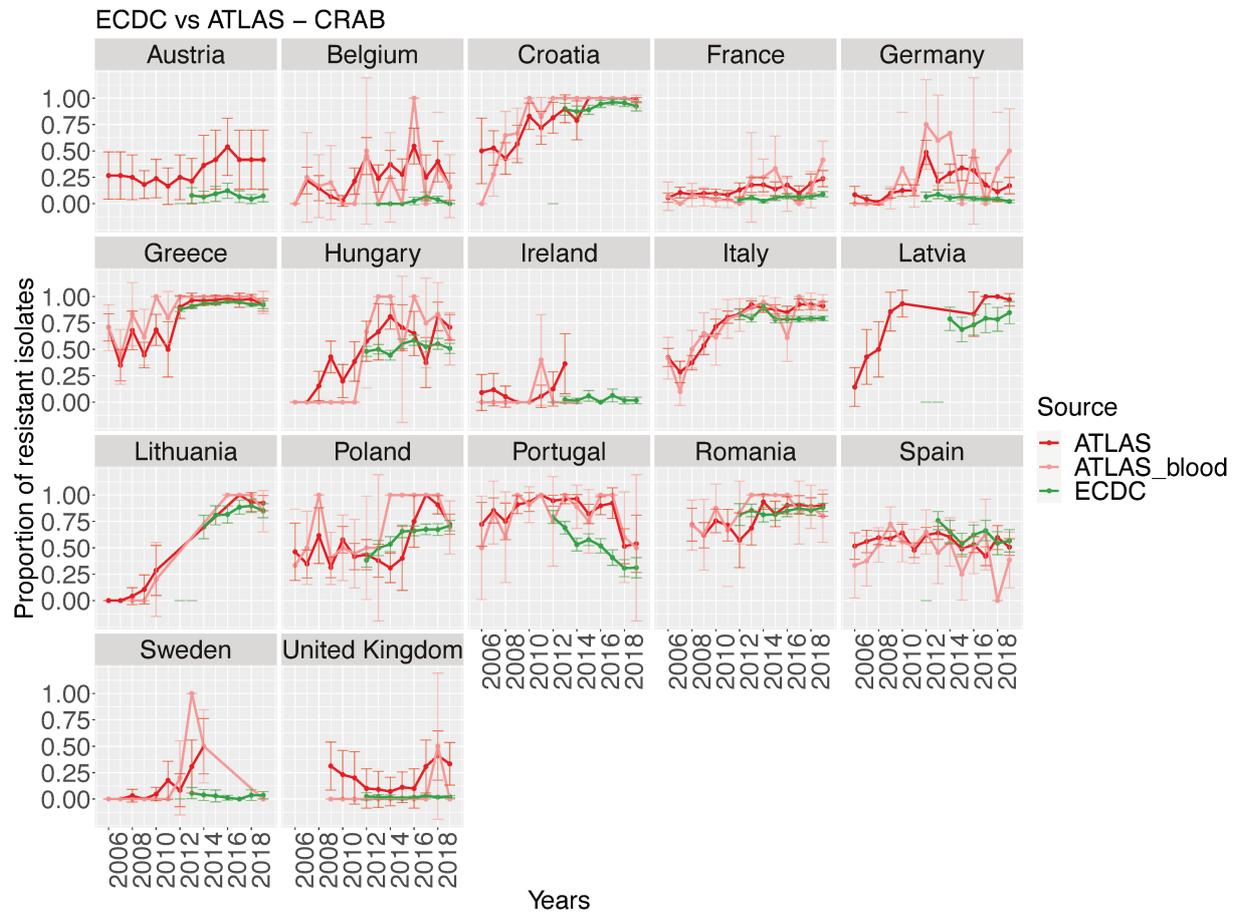
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Belgium"	0.295	0.1	0.00032	0.00206	-0.00016	0.90603
"Croatia"	0.968	0.944	0.30175	0.00551	0.00806	0.77525
"France"	0.316	0.134	0	0.01354	-0.00236	0.0817
"Germany"	0.286	0.067	0	0.02363	-0.00433	0.18918
"Greece"	0.97	0.946	0.25166	0.0025	0.00176	0.93025
"Hungary"	0.769	0.689	0.27749	0.03493	-0.01732	0.02765
"Ireland"	0.231	0.039	6e-05	0.07355	0.0079	0.33366
"Italy"	0.842	0.823	0.37536	0.01735	-0.00927	0.02116
"Lithuania"	0.757	0.902	0.01377	0.04435	0.00542	0.02973
« Poland »	0.916	0.838	0.07994	-0.0241	0.00771	0.08606
« Portugal »	0.851	0.535	0	-0.0216	-0.06909	0.01901
« Romania »	0.875	0.883	0.97389	0.01608	0.00455	0.40552
« Spain »	0.665	0.648	0.68427	-0.00873	-0.02357	0.37087
« Sweden »	0.229	0.061	0.00082	0.1125	0.00291	0.39117
« United Kingdom »	0.03	0.054	0.83378	NA	0.0011	NA

Figure 28. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : FR-Ab.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



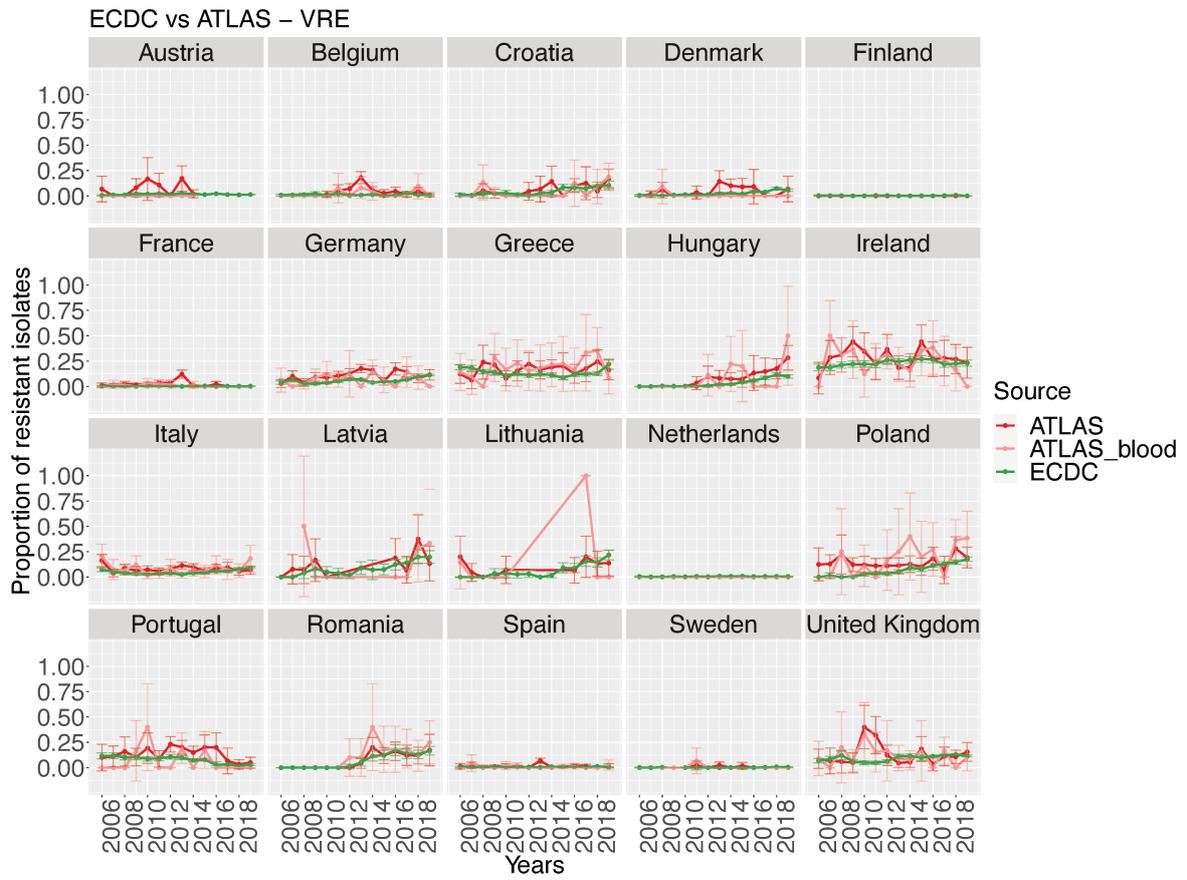
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Belgium"	0.182	0.034	5e-05	0.00054	0.00548	0.74478
"Croatia"	0.813	0.922	2e-05	0.03792	0.01245	0.05623
"France"	0.125	0.059	5e-05	0.01797	0.00704	0.18542
"Germany"	0.202	0.048	0	0.05485	-0.00792	0.00354
"Greece"	0.867	0.923	0.011	0.02493	0.00765	0.24209
"Hungary"	0.577	0.517	0.47698	-0.00073	0.00869	0.88161
"Ireland"	0.077	0.028	0.40761	NA	-0.00021	NA
« Italy »	0.761	0.8	0.07616	0.04604	-0.00868	0.00084
« Lithuania »	0.568	0.833	0.00015	0.07179	0.02611	0.19152
« Poland »	0.614	0.618	1	0.02339	0.04057	0.36113
« Portugal »	0.824	0.545	0	-0.00472	-0.06882	0.00624
« Romania »	0.825	0.851	0.64169	0.01033	0.00851	0.82097
« Spain »	0.52	0.622	0.00629	-0.00737	-0.02595	0.2736
« Sweden »	0.171	0.03	0.00026	0.15	-0.00067	0.25849
« United Kingdom »	0.03	0.02	1	NA	0.001	NA

Figure 29. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : CR-Ab.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



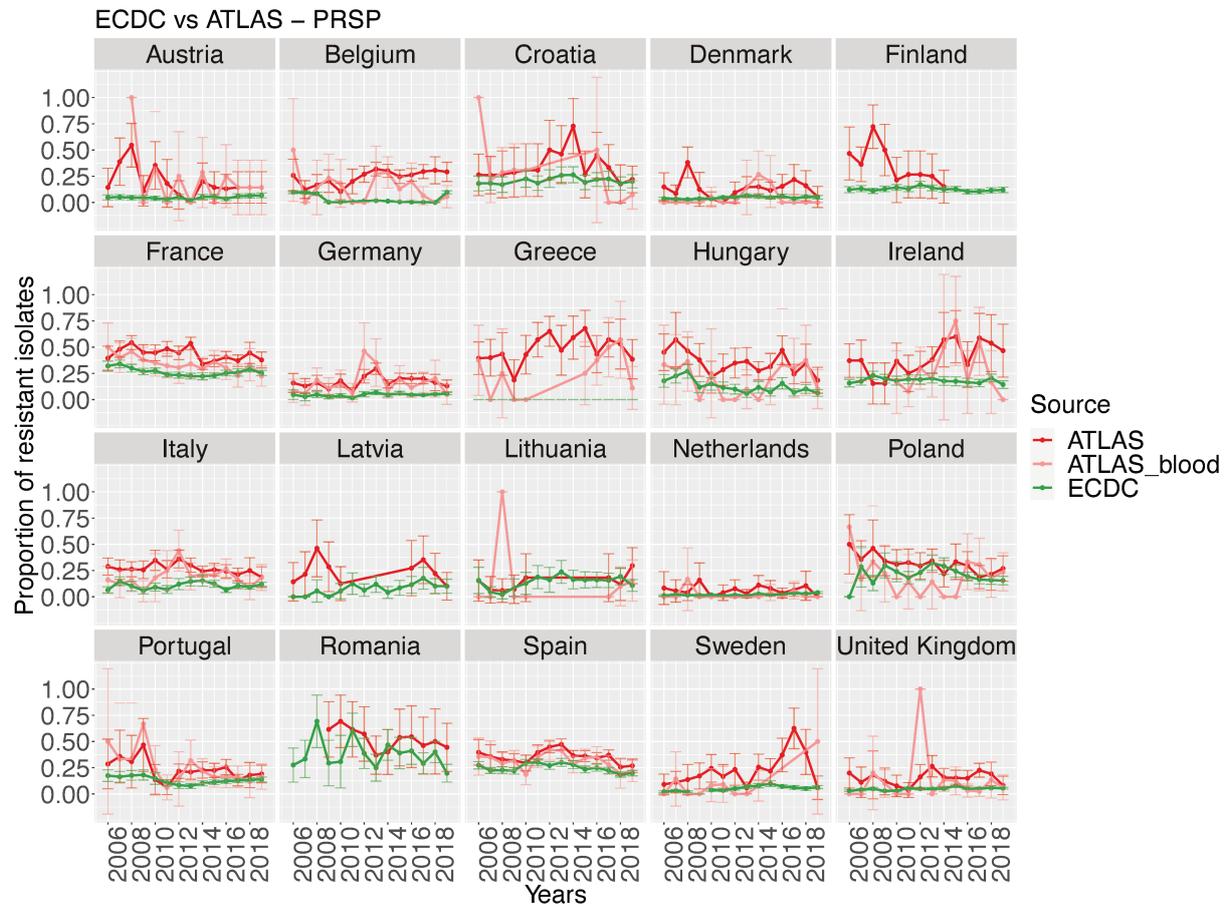
B.

Country	ABR_prop_ATLAS	ABR_prop_ECDC	z_test	slope_ATLAS	slope_ECDC	anova_interaction
Austria	0	0.015	1	NA	0.00036	NA
Belgium	0.028	0.012	0.07983	0.00298	3e-05	0.87608
Croatia	0.045	0.048	0.97219	0.01133	0.00482	0.59444
Denmark	0.007	0.028	0.24253	NA	0.00366	NA
France	0.011	0.003	0.00043	1e-05	2e-05	0.99924
Germany	0.074	0.071	0.95011	0.00696	0.00507	0.90037
Greece	0.196	0.133	0.02385	0.00292	-0.00357	0.61579
Hungary	0.08	0.045	0.24767	0.05122	0.00758	0.71568
Ireland	0.273	0.232	0.18164	-0.00983	0.00345	0.2776
Italy	0.075	0.065	0.27818	0.00094	0.00481	0.55967
Latvia	0.16	0.105	0.57301	-0.01865	0.01562	0.50633
Lithuania	0.073	0.099	0.78003	NA	0.01674	NA
Netherlands	0	0.006	1	NA	0.00033	NA
Poland	0.167	0.106	0.03057	0.02497	0.01524	0.54222
Portugal	0.077	0.065	0.6788	-0.0091	-0.0087	0.99434
Romania	0.117	0.118	1	0.0106	0.02233	0.51408
Spain	0.009	0.008	0.86561	0.00029	1^e-04	0.90091
Sweden	0.008	0.002	0.64458	NA	1 ^e -04	NA
United Kingdom	0.103	0.111	0.80971	0.00207	0.006	0.74428

Figure 30. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : VR-E.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



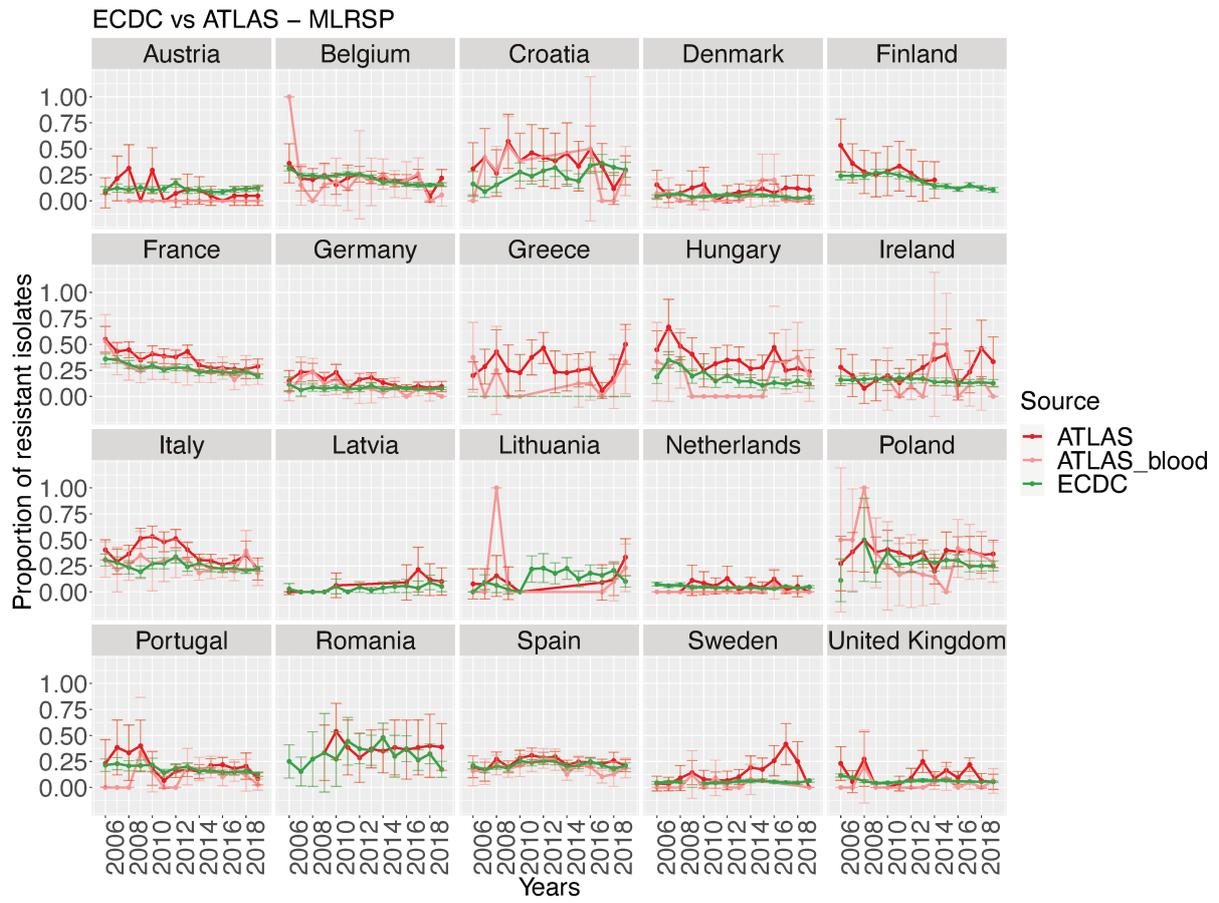
B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Austria"	0.183	0.048	1e-05	-0.02311	0.0012	0.41165
"Belgium"	0.147	0.032	0	-0.02015	-9e-04	0.65969
"Croatia"	0.237	0.208	0.64518	-0.01712	0.00187	0.01526
"Denmark"	0.065	0.045	0.39011	0.03892	0.00182	0.13436
"France"	0.333	0.26	1e-05	-0.01494	-0.00301	0.10108
"Germany"	0.146	0.049	0	0.00116	0.00231	0.82069
"Hungary"	0.196	0.124	0.04852	-0.01089	-0.00916	0.90789
"Ireland"	0.256	0.183	0.10563	0.03182	-0.00154	0.136
« Italy »	0.2	0.105	0	0.0043	0.00145	0.65512
« Lithuania »	0.133	0.143	1	0.05385	0.0097	0.8249
« Netherlands »	0.028	0.022	0.87211	-0.00659	0.00155	0.74723
« Poland »	0.198	0.202	1	-0.00084	-0.00668	0.68136
« Portugal »	0.186	0.125	0.00164	-0.00437	-0.00013	0.72424
« Spain »	0.318	0.245	0	-0.00457	-0.00415	0.95717
« Sweden »	0.072	0.049	0.52196	0.00216	0.00413	0.94533
« United Kingdom »	0.078	0.05	0.07472	-0.01053	0.00187	0.24979

Figure 31. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : PR-Sp.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

A.



B.

"Country"	"ABR_prop_ATLAS"	"ABR_prop_ECDC"	"z_test"	"slope_ATLAS"	"slope_ECDC"	"anova_interaction"
"Austria"	0	0.111	0.0123	NA	-0.00036	NA
"Belgium"	0.185	0.217	0.29848	-0.00572	-0.01067	0.68355
"Croatia"	0.351	0.262	0.1195	-0.00822	0.01667	0.17202
"Denmark"	0.072	0.048	0.33608	0.00595	-0.00136	0.57192
"France"	0.257	0.26	0.89646	-0.01021	-0.00947	0.87932
"Germany"	0.085	0.076	0.5444	-0.0052	-0.00094	0.25013
"Hungary"	0.168	0.177	0.92786	-0.00491	-0.01127	0.67408
"Ireland"	0.092	0.151	0.16609	0.00506	-0.00312	0.52995
"Italy"	0.239	0.238	0.99348	-0.00696	-0.00544	0.79721
« Lithuania »	0.167	0.139	0.87168	0.13077	0.00874	0.63386
« Netherlands »	0.006	0.045	0.0356	NA	-0.00143	NA
« Poland »	0.306	0.274	0.52281	-0.00317	-0.00218	0.66464
« Portugal »	0.133	0.162	0.19289	-0.02476	-0.0062	0.02199
« Spain »	0.194	0.215	0.13231	-0.00511	0.00058	0.34172
« Sweden »	0.047	0.052	1	-0.00827	0.00087	0.7564
« United Kingdom »	0.037	0.062	0.17405	-0.00514	-0.0012	0.88028

Figure 32. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : MLR-Sp.**

(A) Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert). (B) Résultats des tests de comparaison (p-valeurs pour le z-test l'anova) pour les proportions moyennes sur 2006-2019 (*ABR_prop*) et pour les tendances temporelles (*slope*) entre les données *ATLAS_blood* et *ECDC*. Les proportions et les pentes de qui ne sont pas statistiquement significativement différentes entre les bases de données sont mises en évidence en gras, en considérant un seuil de 0,05. « 0 » indique une valeur p inférieure à 1^e-05.

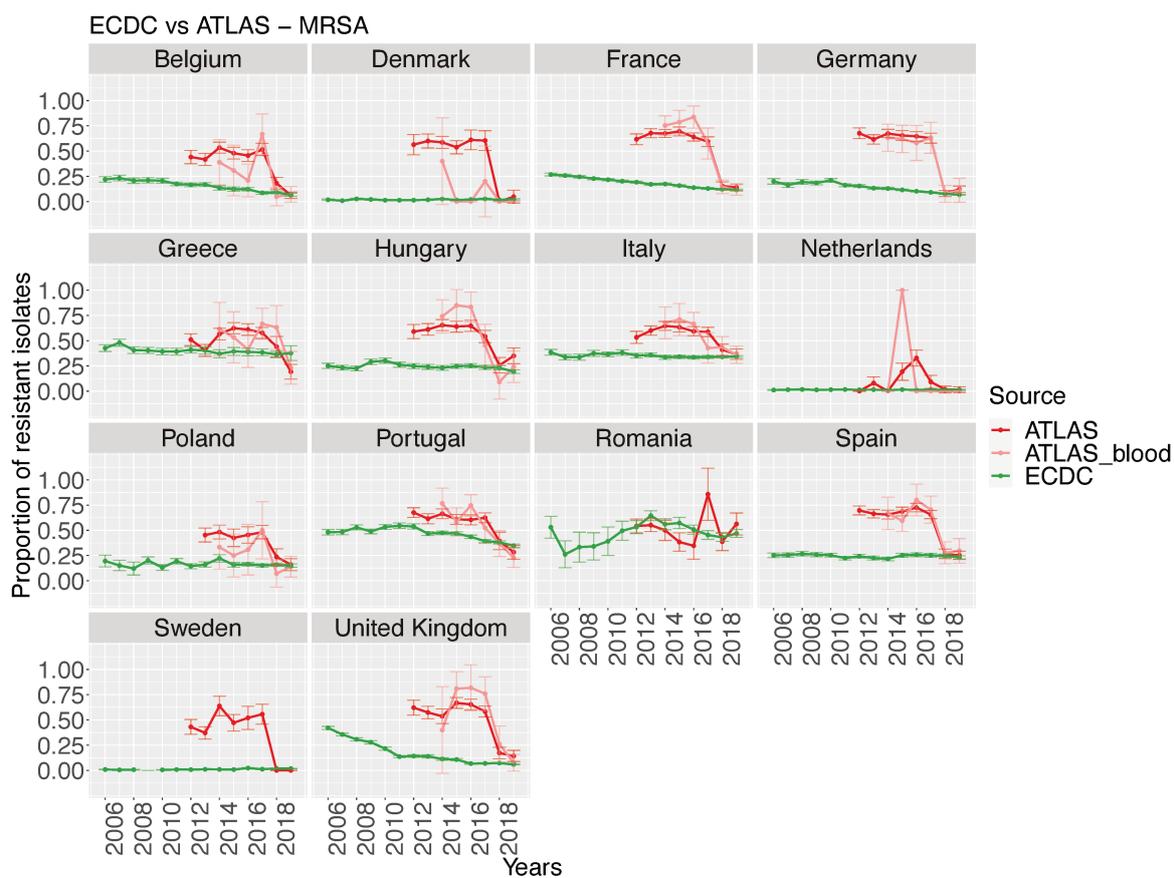


Figure 33. **Comparaison des proportions de résistance, 2006-2019, entre ATLAS et EARS-Net pour la combinaison : MR-Sa.**

Tendances au cours du temps par pays. Les données sont issues de : ATLAS, toutes sources confondues (*ATLAS*, rouge) ; ATLAS, prélèvements sanguins uniquement (*ATLAS_blood*, rose) et EARS-Net (*ECDC*, vert).

c. Comparaison des données issues de ATLAS et de GLASS : analyse pour une année par combinaison bactérie-antibiotique.

Dans le cadre d'un « data challenge » et en collaboration avec Quentin Leclerc, Aleksandra Kovacevic et Lulla Opatowski, nous nous sommes intéressés à la comparaison des données de ATLAS à celles d'une autre base possédant une couverture géographique plus étendue : la base GLASS, issue du système de surveillance de l'OMS.

Données à disposition et méthodes de comparaison. Les données publiquement disponibles issues du système GLASS ont été téléchargées à partir de l'application web de l'OMS : <https://worldhealthorg.shinyapps.io/glass-dashboard/>. Les données de proportions de résistance aux antibiotiques issues de GLASS auxquelles nous avons pu avoir accès représentent 46 pays, 8 bactéries, 24 antibiotiques testés, et 1 année (2019). D'abord, nous avons estimé les proportions de résistance pour les combinaisons bactérie-antibiotique-pays-année disponibles à la fois dans GLASS et dans ATLAS. Le **tableau 8** récapitule les combinaisons bactérie-antibiotiques disponibles dans les deux bases. Puis, nous avons comparé visuellement la concordance entre ces bases de données en indiquant les différences de plus ou moins 10% entre les proportions de résistance pour chaque point d'observation – un point d'observation étant une valeur pour une bactérie-antibiotique-pays-année. Enfin, nous avons étudié la relation entre les différences de proportions de résistance estimées dans les deux bases et la taille des échantillons de chaque observation dans ATLAS.

Tableau 8. **Données de sensibilité aux antibiotiques disponibles dans ATLAS et dans GLASS, par bactérie pathogène prioritaire de l'OMS.**

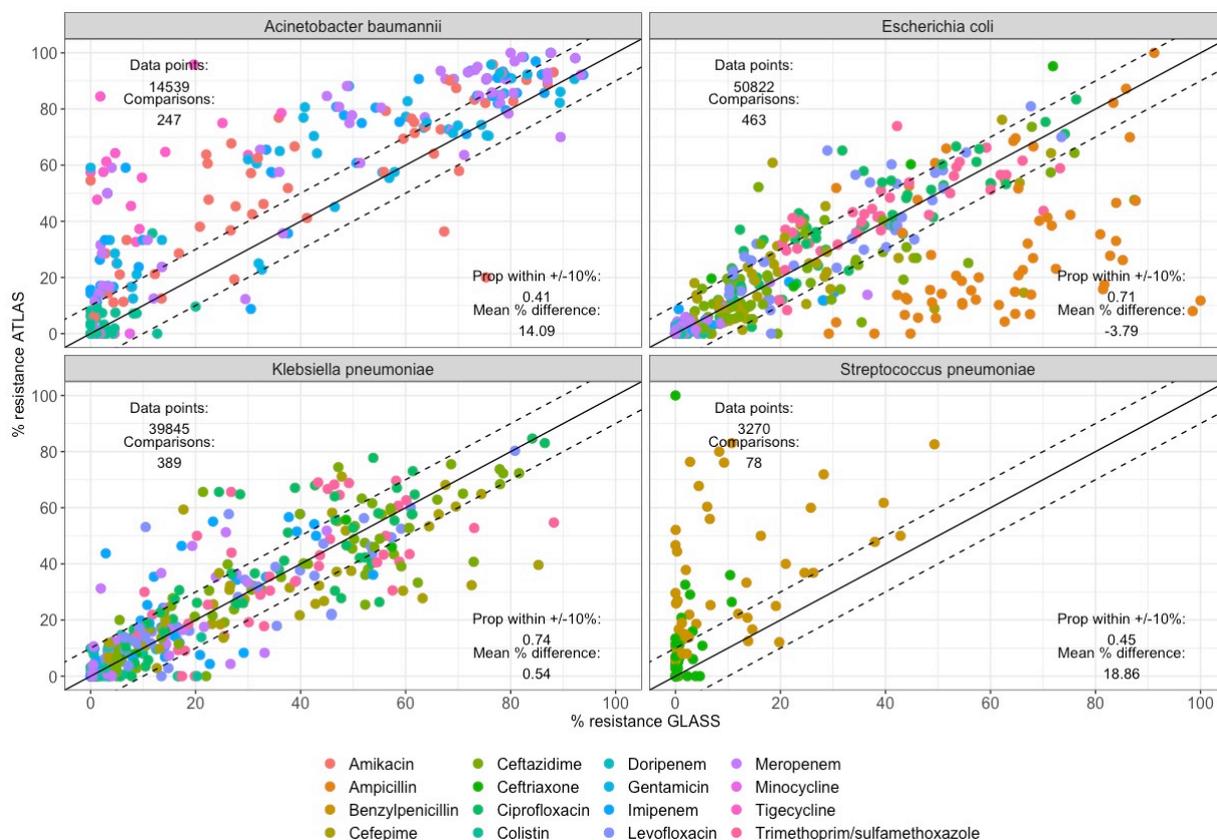
Une croix (X) indique que le système de surveillance collecte des données sur la combinaison bactérie-antibiotique.

Priorité	Espèce	Résistance	Présent dans ATLAS	Présent dans GLASS
Priorité 1 : CRITIQUE	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Résistants aux carbapénèmes	X	X
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Résistants aux carbapénèmes	X	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Résistants aux carbapénèmes Productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE)	X	X
Priorité 2 : HAUTE	<i>Enterococcus faecium</i>	Résistants à la vancomycine	X	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Résistants à la méticilline Résistants ou intermédiaires à la vancomycine	X	X
	<i>Helicobacter pylori</i>	Résistants à la clarithromycine		
	<i>Campylobacter</i> spp.	Résistants aux fluoroquinolones	X	
	<i>Salmonellae</i>	Résistants aux fluoroquinolones	X	X
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Résistants aux céphalosporines Résistants aux fluoroquinolones	X	X
Priorité 3 : MOYENNE	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Non susceptibles à la pénicilline	X	X
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Résistants à l'ampicilline	X	
	<i>Shigella</i> spp.	Résistants aux fluoroquinolones		X

Résultats de l'analyse de comparaison ATLAS vs GLASS. Par bactérie, nous avons 453 points de comparaisons bactérie-antibiotique-pays-année entre ATLAS et GLASS pour *E. coli* ; 389 pour *K. pneumoniae* ; 247 pour *A. baumannii* et 78 pour *S. pneumoniae*. Globalement, nous retrouvons une bonne concordance dans les proportions de résistance estimées entre ATLAS et GLASS, particulièrement pour la résistance à la plupart des antibiotiques chez *E. coli* et *K. pneumoniae* (**figure 34A**). Parmi les points de comparaison, 71% sont similaires entre les bases à plus ou moins 10% pour *E. coli* ; et 74% sont similaires à plus ou moins 10% pour *K.*

pneumoniae. Pour *A. baumannii* et *S. pneumoniae*, nous observons que les proportions de résistance estimées par ATLAS sont différentes de celles estimées par GLASS. Parmi les points de comparaison, seulement 41% sont similaires entre les bases à plus ou moins 10% pour *A. baumannii*; et 45% sont similaires à plus ou moins 10% pour *S. pneumoniae*. Ici, pour ces combinaisons bactéries-antibiotiques, nous retrouvons également une surestimation des proportions de résistance dans ATLAS comparé à GLASS (points d'observation au-dessus de la droite de régression 100:100). Pour la combinaison des *E. coli* résistantes à l'ampicilline, nous retrouvons une sous-estimation des proportions de résistance estimées par ATLAS comparé à celles estimées par GLASS. Enfin, nous constatons que plus le nombre de souches utilisées pour calculer les proportions de résistance aux antibiotiques pour chaque combinaison bactérie-antibiotique-pays-année dans ATLAS est élevé, plus la concordance des proportions de résistance estimées entre ATLAS et GLASS est élevée (**figure 34B**); en concordance avec les résultats publiés par Catalan et collègue.(227)

A.



B.

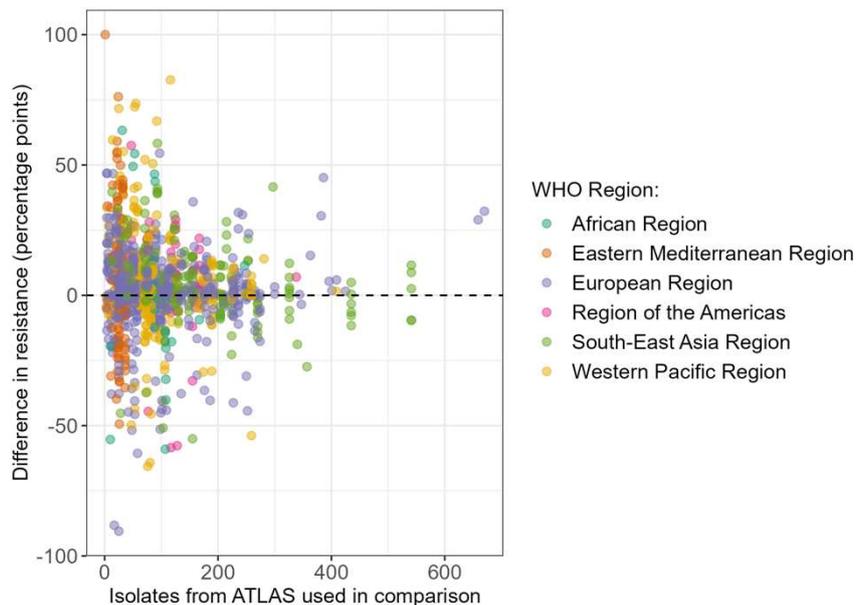


Figure 34. **Comparaison des proportions de résistance pour l'année 2019 entre ATLAS et GLASS, pour plusieurs combinaisons bactéries-antibiotiques d'intérêt.**

Un point représente une proportion de résistance par combinaison bactérie-antibiotique-pays-année. (A) Comparaison des proportions de résistance entre ATLAS et GLASS, pour *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* et *S. pneumoniae*. (B) Différence dans les proportions de résistances pour chaque observation bactérie-antibiotique-pays-année entre ATLAS et GLASS, en fonction du nombre de souches utilisées pour calculer la proportion de résistance dans la base ATLAS.

Discussion et implications pour les travaux de thèse. Ces résultats présentent une analyse de comparaison entre les données issues de ATLAS et celles issues de GLASS plus fine que celles proposées dans les travaux précédents, en comparant combinaison par combinaison la concordance des proportions de résistance estimées dans ces deux bases. Nous montrons ainsi que cette concordance des proportions de résistance aux antibiotiques est espèce-dépendante. En effet, les proportions de résistance à plusieurs antibiotiques chez *E. coli* et *K. pneumoniae* apparaissent concordantes entre ATLAS et GLASS ; tandis que les proportions estimées chez *A. baumannii* et *S. pneumoniae* sont plus élevés dans ATLAS que dans GLASS. Comme discuté par Catalan et collègues, ces biais pourraient venir d'une différence dans l'échantillonnage géographique au sein des pays entre les deux systèmes de surveillance.(227)

Le « Vivli AMR data challenge ». Ce dernier travail a été réalisé dans le cadre du « *Vivli AMR surveillance Open Data Re-use data Challenge* », en collaboration avec Quentin Leclerc, Aleksandra Kovacevic et Lulla Opatowski. Vivli est une initiative qui propose une plateforme de partage de données de surveillance de la résistance aux antibiotiques issues de systèmes mis en place par des industries pharmaceutiques : le *AMR Register* (<https://amr.vivli.org>). Les bases de données disponibles sont ATLAS (Pfizer), GEARS (Venatorx), SIDERO (Shionogi), KEYSTONE (Paratek), DREAM (Johnson & Johnson), et SOAR (GSK). Dans le cadre du « data challenge » proposé par Vivli, nous avons élaboré un projet qui avait pour but d'harmoniser et de combiner les données de résistance aux antibiotiques phénotypiques issues des bases de surveillance industrielles présentes dans le *AMR Register*, puis de les comparer à celles issues de la base GLASS. La finalité de ce travail était de comprendre les limites et les forces de ces bases de données industrielles, et potentiellement combler les lacunes dans la surveillance mondiale de la résistance aux antibiotiques, en termes de couverture temporelle, spatiale, et d'espèces bactériennes surveillées. Le code R associé au projet de ce défi est en accès libre sur GitHub, et permet de faire tourner une « pipeline » d'harmonisation, de combinaison et de comparaison de données de surveillance de résistance issues de différentes bases de données (https://github.com/qlleclerc/AMR_data_prize/tree/main). Pour ce projet, nous avons reçu un prix de l'Impact.

Dans l'ensemble, ces analyses de comparaison suggèrent que la base de données ATLAS, même si elle n'a pas été construite dans un objectif premier de surveillance, pourrait permettre d'estimer correctement les proportions de résistance aux antibiotiques pour certaines combinaisons bactéries-antibiotiques. Ceci serait d'autant plus vrai que la taille d'échantillon par combinaison bactérie-antibiotique-pays-année serait élevée. Même si une sur-estimation est observée, les tendances temporelles capturées par ATLAS semblent également refléter les tendances capturées dans EARS-Net. A l'heure actuelle, l'utilisation de la base de données ATLAS peut permettre de combler les lacunes en termes de couverture temporelles et géographiques de la surveillance mondiale de la résistance aux antibiotiques, en attendant que des systèmes tels que GLASS collectent suffisamment de données historiques.

CHAPITRE 5.

DYNAMIQUES MONDIALES DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ET FACTEURS ASSOCIÉS SELON LES COMBINAISONS BACTÉRIE-ANTIBIOTIQUE PRIORITAIRES.

1. Introduction.

Bien que la résistance aux antibiotiques soit un problème mondial observé dans tous les pays,(58) les proportions de résistance aux antibiotiques en infection présentent d'importantes variations géographiques et varient considérablement en fonction de l'espèce bactérienne et du type de résistance considéré. Les facteurs expliquant ces variations ne sont pas encore entièrement compris. Des études récentes examinant les déterminants de la résistance aux antibiotiques au niveau des pays suggèrent que, en plus de la consommation d'antibiotiques, des facteurs socio-économiques seraient associés à des taux élevés de résistance.(167, 178) Contenir la propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques, plutôt que de se limiter à diminuer la consommation d'antibiotiques, semble donc crucial aujourd'hui pour réduire le fardeau mondial associé à ces infections. Cependant, le peu de connaissances sur les facteurs mécanistes qui favorisent la propagation de la résistance aux antibiotiques entrave la mise en place de mesures de contrôle efficaces. Des facteurs comportementaux pourraient jouer un rôle dans sa transmission, comme le tourisme.(117) De plus, le réchauffement climatique a été suggéré comme étant associé à la dissémination et au maintien de la résistance aux antibiotiques, avec l'hypothèse que des températures plus élevées favorisent à la fois la croissance bactérienne et des transferts horizontaux de gènes plus fréquents.(169–171) Des mécanismes complexes impliquant les humains et leur environnement pourraient donc être en jeu, plaçant la résistance aux antibiotiques dans une perspective "Une seule santé".(123)

Étant donné que les bactéries pathogènes présentent différents mécanismes de résistance aux antibiotiques, prospèrent dans différentes niches écologiques et peuvent être associés à différentes sources épidémiologiques (l'environnement, les hôpitaux ou la communauté), comprendre la dynamique de la résistance aux antibiotiques nécessite de l'étudier à l'échelle des espèces bactériennes. Comme décrit dans le chapitre 2, les déterminants mondiaux de la

résistance aux antibiotiques ont été précédemment analysés à l'aide de données provenant d'une ou deux espèces bactériennes ou d'indices de résistance agrégés, mais aucune étude n'a comparé les facteurs associés à la résistance à l'échelle mondiale entre plusieurs espèces.(167, 178, 228)

Dans cette première partie de la thèse, j'utilise des données de surveillance longitudinales de proportions de résistance aux antibiotiques en infections provenant de 51 pays, sur tous les continents, sur une période de 14 années (2006-2019), collectées via le programme ATLAS. J'analyse d'abord les dynamiques spatio-temporelles de 13 combinaisons bactérie-antibiotique d'importance clinique issues de ces données. Puis, j'identifie et quantifie l'association de facteurs mécanistiques - ventes d'antibiotiques, variables météorologiques et climatiques, indicateurs de richesse et de santé, densité de population, tourisme - à ces dynamiques de résistance pour chaque combinaison bactérie-antibiotique à l'aide d'un modèle statistique approprié.

2. Matériel et méthodes.

a. Données de résistance aux antibiotiques.

Les données de résistance aux antibiotiques sont obtenues à partir de la base ATLAS.(136) Pour rappel, le programme ATLAS, mis en place par Pfizer, collecte des informations sur des souches bactériennes provenant de patients à l'hôpital. Pour ce travail, des données de dénombrement du nombre de souches non résistantes et résistantes provenant de 51 pays sur une période de 14 années (2006-2019) sont extraites (**Chapitre 4**). 13 combinaisons bactérie-antibiotique d'importance clinique sont analysées (**Chapitre 4**) :

1. *Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones (**FR-Ec**)
2. *Escherichia coli* résistantes aux aminopénicillines (**APR-Ec**)
3. *Escherichia coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération (**3GCR-Ec**)
4. *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux fluoroquinolones (**FR-Kp**)
5. *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de troisième génération (**3GCR-Kp**)
6. *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes (**CR-Kp**)
7. *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux fluoroquinolones (**FR-Pa**)
8. *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux carbapénèmes (**CR-Pa**)
9. *Acinetobacter baumannii* résistants aux fluoroquinolones (**FR-Ab**)
10. *Acinetobacter baumannii* résistants aux carbapénèmes (**CR-Ab**)
11. *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine (**VR-E**)
12. *Streptococcus pneumoniae* non sensibles à la pénicilline (**PR-Sp**)
13. *Streptococcus pneumoniae* résistants aux macrolides (**MLR-Sp**)

Les valeurs de CMI rapportées dans ATLAS sont utilisées pour catégoriser chaque souche bactérienne en sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R) à une molécule antibiotique en fonction des seuils EUCAST (version 9.0, 2019).(221) Une souche est considérée comme résistante si elle se trouve dans la catégorie R, à l'exception de PR-Sp où une souche est considérée comme non sensible si elle se trouve dans les catégories R ou I. Une souche est considérée comme résistante à une famille d'antibiotiques si elle est résistante à au moins l'un des antibiotiques de la famille testé (**tableau 9**).

Tableau 9. **Molécules antibiotiques testées pour déterminer la sensibilité à différentes classes d'antibiotiques.**

Résistance	Molécules testées pour déterminer la sensibilité antibiotique
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine Lévofloxacine
Aminopénicillines	Ampicilline
Céphalosporines de troisième génération	Ceftriaxone Ceftazidime
Carbapénèmes	Imipénème Méropénème
Pénicillines	Pénicilline G
Vancomycine	Vancomycine
Macrolides	Érythromycine

b. Facteurs mécanistes investigués et données associées.

Pour ce travail, les facteurs testés à travers le modèle qui suit sont sélectionnés sur la base d'hypothèses mécanistes concernant leur impact potentiel sur la dynamique d'émergence, de sélection et de transmission de la résistance aux antibiotiques. Ces facteurs sont les suivants (**tableau 10**) :

- **Ventes d'antibiotiques** (grammes/1000 habitants/jour)
- **Variables météorologiques et climatiques** : température annuelle moyenne et minimale (°C), précipitation annuelle moyenne (mm), humidité relative annuelle moyenne (%), population exposée à des événements climatiques extrêmes (%)
- **Indicateurs de richesse** : PIB par habitant (dollars)

- **Indicateurs de la qualité du système de santé** : GHS (0-100)
- **Indicateurs de population** : taille (habitants), densité (habitants/km²)
- **Indicateurs de tourisme international** : arrivées, départs (% de la population)

Tableau 10. **Sources et détails des données utilisées pour les facteurs testés dans l'analyse statistique.**

Indicateurs utilisés, unité, source associée des données, pays disponibles (nombre total C = 51), années disponibles (nombre total Y = 14), moyenne des données pays-années (avec écart-type), valeurs minimum et maximum des données.

Facteurs	Unité	Source	Pays	Années	Moyenne (écart-type)	Min	Max
Densité de population	Habitants/km ²	Banque mondiale	50 (Taiwan non disponible)	2006-2019	417.6 (1380.3)	2.7	7990.3
PIB par habitants	Dollar international (\$)	Banque mondiale	50 (Taiwan non disponible)	2006-2019	31530.7 (18506.8)	3237	101376
Arrivées touristiques	Nombre annuel de touristes arrivant par rapport à la population nationale (%)	Banque mondiale	50 (Taiwan non disponible)	2006-2019	141.5 (215.3)	0.38	1475.6
Départs touristiques	Nombre annuel de touristes partant par rapport à la population nationale (%)	Banque mondiale	48 (Pakistan, Afrique du sud, Malaisie et Taiwan non disponibles)	2006-2019	99.5 (180.6)	0.71	1261.6
Ventes de pénicillines à large spectre	Grammes/1000 habitants/jour	IQVIA MIDAS ou ESAC-Net	47 43 via IQVIA MIDAS et	2006-2019	11.3 (6.8)	0.6	33.3

Ventes de céphalosporines			4 via ESAC-Net (Danemark, Pays-Bas, Lettonie, Lituanie)		2.7 (2)	0.05	13.3
Ventes de carbapénèmes			(Israël, Jordanie, Taiwan et Venezuela non disponibles)		0.1 (0.09)	0	0.4
Ventes de quinolones					1.5 (0.8)	0.18	4.2
Ventes de macrolides					1.4 (0.8)	0.21	6.2
Ventes de triméthoprimes et sulfamidés					1.2 (1.5)	0	24.7
Ventes de glycopeptides					0.04 (0.05)	0	0.4
Température annuelle moyenne	Degrés Celsius (°C)	MERRA-2	51	2006-2019	15.23 (6.9)	3.5	28.8
Précipitation annuelle moyenne	Profondeur de pluie en millimètres	MERRA-2	51	2006-2019	96.5 (95.5)	3	512.4

Humidité relative annuelle moyenne	Humidité relative normalisée (%)	MERRA-2	51	2006-2019	70.7 (15.2)	19.6	90
Index GHS	Indice de sécurité sanitaire mondiale	<i>Global Health Security index</i>	49 (Hong Kong et Taiwan non disponibles)	2019	57.5 (12)	23	83.5
Population exposée à des événements climatiques extrêmes	Nombre annuel de personnes exposées à des événements climatiques extrêmes par rapport à la population nationale (%)	Banque mondiale	49 (Singapour et Taiwan non disponibles)	2019	0.6 (1.4)	0	7.9

Les données de ventes antibiotiques sont obtenues à partir de la base de données MIDAS IQVIA.(144) Pour rappel, MIDAS IQVIA est une base de données collectant les ventes officielles d'antibiotiques en pharmacies de villes et à l'hôpital à l'échelle pays-année dans le monde entier. J'analyse les données des cinq classes d'antibiotiques les plus vendues dans MIDAS IQVIA sur l'ensemble des pays et des années :

- Les pénicillines à large spectre
- Les céphalosporines
- Les macrolides
- Les quinolones
- Les triméthoprimes et sulfamidés

Je considère aussi deux autres classes correspondant aux résistances associées aux CR-Kp, CR-Pa et CR-Ab et VR-E respectivement :

- Les carbapénèmes
- Les glycopeptides

Je considère deux variables de ventes d'antibiotiques : les ventes par classe (sept classes considérées, appelées "ventes d'antibiotiques d'intérêt") et les ventes totales (représentant la somme de ces sept classes). Pour le Danemark, la Lettonie, la Lituanie et les Pays-Bas, les

données ne sont pas disponibles dans la base IQVIA-MIDAS et sont obtenues à partir de la base de données ESAC-Net en convertissant les doses définies journalières (DDJ) en grammes (**tableau 11**).⁽¹⁴⁶⁾

Tableau 11. **Coefficients de conversion de DDJ en grammes par famille d'antibiotiques.**

Les coefficients sont calculés sur la base des données de consommation dans la communauté et les hôpitaux des pays disponibles dans ESAC-Net et MIDAS IQVIA. Ils sont construits comme suit : Consommation d'antibiotiques en grammes/1000habitants/jour (MIDAS IQVIA) = A * consommation d'antibiotiques en DDJ/1000habitants/jour (ESAC-Net).

Classe antibiotique	A (conversion DDJ-grammes)
Pénicilline à spectre large	2
Carbapénème	3.5
Céphalosporine	1.4
Quinolone	0.95
Macrolide	0.6
Triméthoprimes et sulfamidés	1.8
Glycopeptide	1.45

Les données sur la température moyenne, la température minimale, les précipitations moyennes et l'humidité relative moyenne par pays et par année sont obtenues à partir de la base de données MERRA-2, en utilisant la valeur de la capitale de chaque pays.⁽²²⁹⁾ Les données sur les événements climatiques extrêmes (sécheresses, inondations ou températures extrêmes) auxquels la population a été confrontée en 2009 sont obtenues à partir des données de la Banque mondiale.⁽²³⁰⁾ La taille de la population, la densité de population, le produit intérieur brut (PIB) par habitant et le tourisme international (arrivées et départs légaux) sont obtenus à partir de la Banque mondiale au niveau pays-année.⁽²³⁰⁾ Pour décrire la qualité des

systèmes de santé nationaux, l'indice de sécurité sanitaire mondiale pour l'année 2019 (*Global Health Security index*, GHS, [0-100]) est utilisé.(231)

c. Analyses statistiques.

Statistiques descriptives. Les proportions de résistance aux antibiotiques (ou taux de résistance) sont définies comme le nombre de souches résistantes $Y_{c,t}$ divisée par le nombre total de souches testées $n_{c,t}$ pour chaque observation d'une combinaison bactérie-antibiotique-pays-année, provenant de toutes les sources d'infection : $p_{c,t} = \frac{Y_{c,t}}{n_{c,t}}$ où c est le pays et t l'année. Plusieurs filtres sont effectués pour garantir la fiabilité des données de résistance aux antibiotiques. Premièrement, seules les observations de combinaison bactérie-antibiotique-pays-année avec plus de 10 souches testées sont utilisées pour calculer les proportions ($n_{c,t} > 10$). Deuxièmement, pour chaque combinaison bactérie-antibiotique, les pays associés à des séries temporelles incluant moins de 5 années de données de proportions sur 2006-2019 sont exclus. Une imputation est réalisée lorsque 3 années consécutives ou moins présentent des proportions de résistance manquantes. L'imputation est réalisée en utilisant une estimation de la moyenne mobile avec une fenêtre temporelle de 1 an. Les proportions médianes de résistance aux antibiotiques et l'écart interquartile (EIQ) pour l'ensemble des pays sont estimés pour 2019, année la plus récente de la base de données. Les tendances temporelles des proportions de résistance aux antibiotiques sont définies par la valeur de la pente de l'équation de régression linéaire sur 2006-2019 pour chaque pays et combinaison bactérie-antibiotique. Les tendances temporelles sont ainsi estimées à travers un modèle de régression linéaire en minimisant les moindres carrés pondérés, les poids étant l'inverse de la variance des observations $\frac{n_{c,t}}{p_{c,t} \times (1-p_{c,t})}$. Une classification est effectuée sur ces pentes de régression, en utilisant la méthode de liaison complète (*complete linkage*) sur les distances euclidiennes, et les valeurs p associées aux tests d'hypothèse des coefficients de pente sont rapportées.

Modèle linéaire généralisé à effets mixtes. Un modèle linéaire généralisé à effets mixtes est utilisé pour analyser les proportions de résistance aux antibiotiques et quantifier leur association avec différents facteurs, en prenant en compte la dépendance des données entre

pays et années.(163) Le nombre de souches résistantes aux antibiotiques par pays-année est considéré comme la variable réponse. Une distribution Binomiale Négative est choisie pour modéliser ces données, en prenant en compte la sur-dispersion. Le modèle comprend des effets aléatoires (EA) spatiaux et temporels et des effets fixes (EF) associés aux variables explicatives. L'équation du modèle utilisée pour chaque combinaison bactérie-antibiotique est la suivante :

$$Y_{c,t} \sim \text{NegBin}(\mu_{c,t}, \theta)$$

$$\mu_{c,t} = \pi_{c,t} \times n_{c,t}$$

$$\log(\mu_{c,t}) = \beta_0 + \log(n_{c,t}) + \beta \mathbf{X} + b_c + \phi_t + \varepsilon_{c,t}$$

$$b_c \sim N(0, \sigma_{b_c}^2)$$

$$\phi_t \sim N(0, \sigma_{\phi_t}^2)$$

$$\varepsilon_{c,t} \sim N(0, \sigma_{\varepsilon_{c,t}}^2)$$

Dans les équations ci-dessus :

- c représente le pays,
- t représente l'année,
- $Y_{c,t}$ est le nombre de souches résistantes par pays et par année rapporté par ATLAS,
- $\mu_{c,t}$ est le nombre souches résistantes attendu,
- θ est le paramètre de dispersion de la distribution Négative Binomiale,
- $n_{c,t}$ est le nombre souches totales testées rapporté par ATLAS (appelé *offset*),
- $\pi_{c,t}$ est la proportion de souches résistantes attendue,
- β est le vecteur de paramètres des effets fixes de dimension p (où p est le nombre d'effets fixes),
- \mathbf{X} est la matrice des effets fixes de dimension $C \times T \times p$ (avec C le nombre total de pays et T le nombre total d'années),
- β_0 est l'ordonnée à l'origine du modèle,
- b_c est l'effet aléatoire sur l'ordonnée à l'origine dépendant du pays,
- ϕ_t est l'effet aléatoire sur l'ordonnée à l'origine dépendant de l'année,

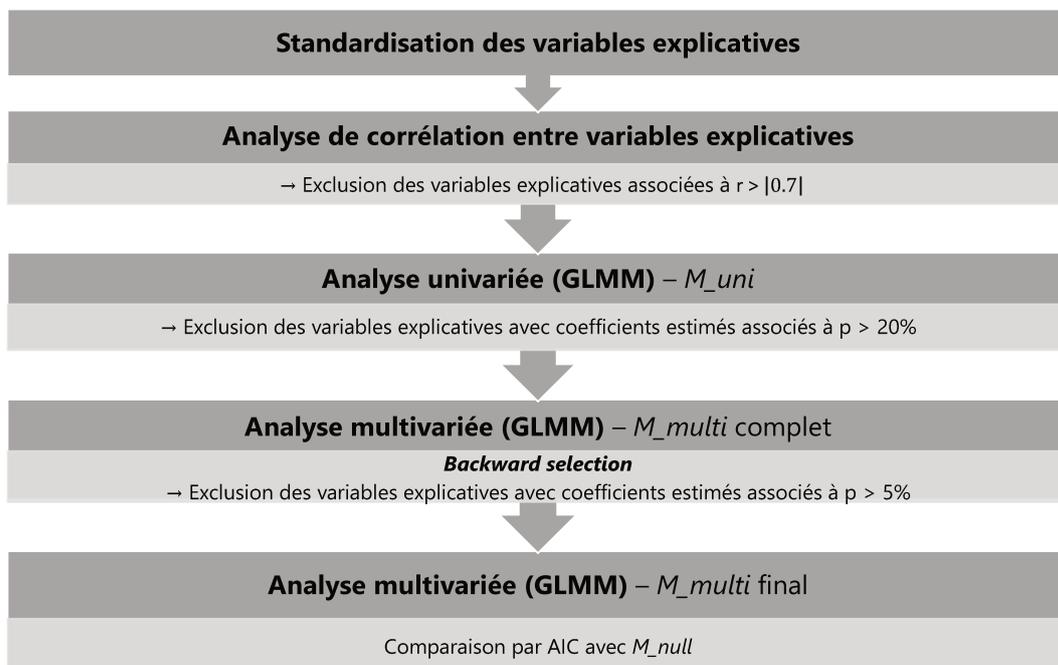
- $\varepsilon_{c,t}$ sont les résidus du modèle.

Les effets aléatoires et les résidus sont supposés distribués selon une loi normale.

Sélection des variables explicatives. Différents modèles sont évalués, incluant des modèles avec uniquement l'ordonnée à l'origine β_0 (appelé M_{null}), des modèles univariés (M_{uni}) et des modèles multivariés (M_{multi}) pour toutes les combinaisons bactérie-antibiotique. Un organigramme résumant cette procédure est présenté dans la **figure 35A**.

Dans un premier temps, les données des variables explicatives sont standardisées. Une analyse de corrélation entre chaque variable est réalisée en utilisant le coefficient de Pearson (r), et les variables associées à un r élevé ($r > |0.7|$) sont exclues des analyses (**figure 35B**). Ainsi, la taille de la population et la température minimale sont exclues ; car considérées comme des variables moins pertinentes d'un point de vue de leur effet sur la résistance aux antibiotiques. La consommation mondiale d'antibiotiques n'est incluse dans aucun modèle en même temps que la consommation de pénicilline à large spectre.

A.



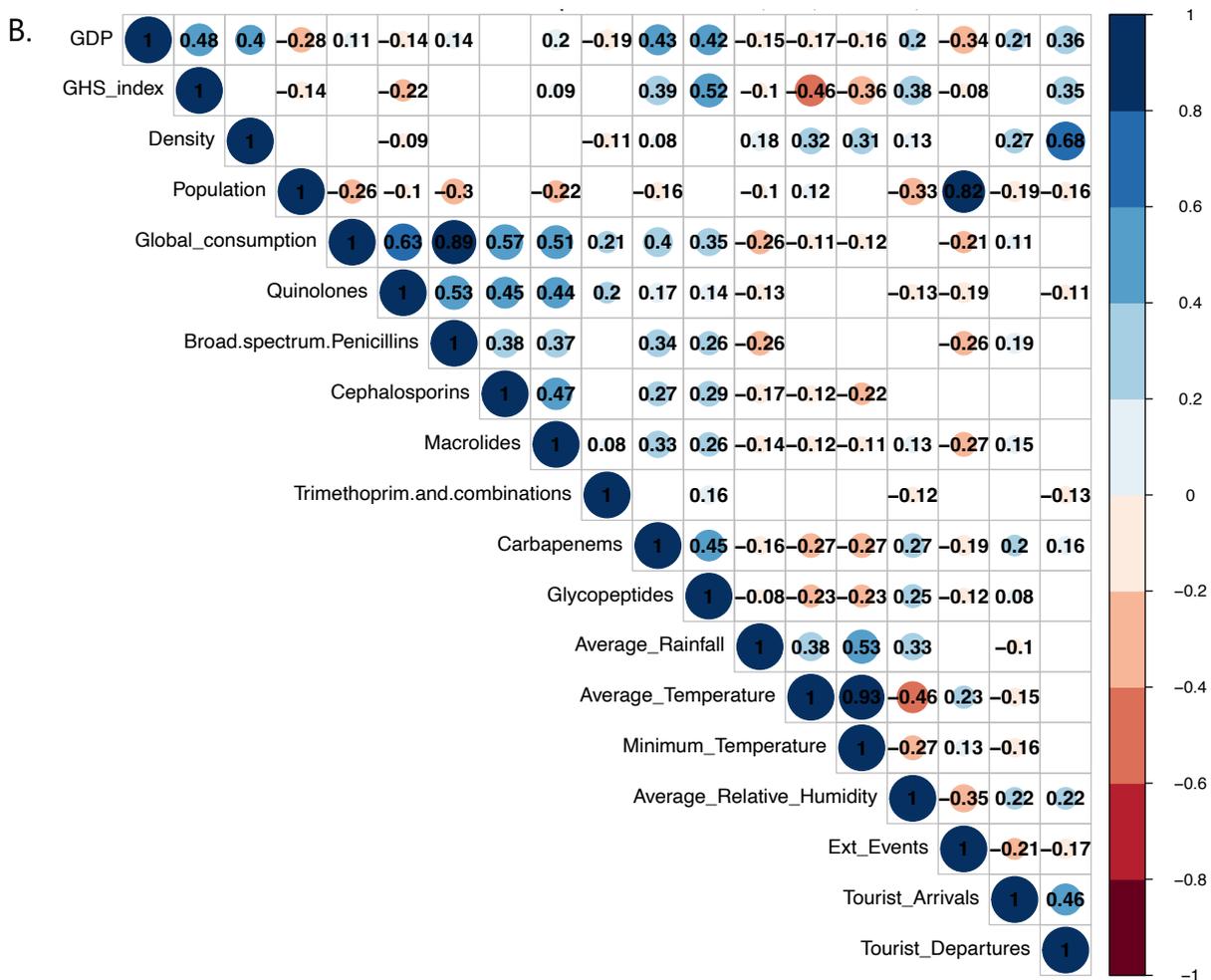


Figure 35. **Organigramme et corrélogramme pour la sélection des variables explicatives.**

(A) L'organigramme présente la sélection des variables explicatives durant toute l'analyse statistique. (B) Le corrélogramme présente les coefficients de corrélation de Pearson pour chaque paire de variables (r). Le bleu représente une corrélation positive entre les variables et le rouge une corrélation négative. Seules les corrélations significatives au seuil de $p=5\%$ sont représentées. **Facteurs** : *GDP* : produit intérieur brut (PIB) ; *GHS_index* : indice de qualité du système de santé ; *Density* : densité de population ; *Population* : taille de la population ; *Global_consumption* : ventes d'antibiotiques totales ; *Quinolones* : ventes de quinolones ; *Broad.spectrum.penicilins* : ventes de pénicillines à large spectre ; *Cephalosporins* : ventes de céphalosporines ; *Macrolides* : ventes de macrolides ; *Trimethoprim.and.combinations* : ventes de triméthoprimes et sulfamidés ; *Carbapenems* : ventes de carbapénèmes ; *Glycopeptides* : ventes de glycopeptides ; *Average_rainfall* : précipitation moyenne ; *Average_Temperature* : température moyenne ; *Minimum_Temperature* : température minimale ; *Average_Relative_Humidity* : humidité relative moyenne ; *Extreme_Events* : événements climatiques extrêmes ; *Tourist_Arrivals* : arrivées touristiques ; *Tourist_Departures* : départs touristiques.

Puis, une analyse univariée est réalisée. Pour les variables de ventes d'antibiotiques, seules les ventes totales et la vente de la classe d'antibiotique d'intérêt pour chaque combinaison bactérie-antibiotique sont testées. Les variables associées à des coefficients statistiquement significatifs au seuil de 20% dans l'analyse univariée sont incluses dans l'analyse multivariée. Enfin, une analyse multivariée est réalisée. Une sélection des variables *backward* est réalisée en utilisant des tests z d'hypothèses. Chaque variable restante dans les modèles multivariés finaux M_multi sont associées à des coefficients statistiquement significatifs au seuil de 5% pour la valeur p. Le critère d'information d'Akaike (AIC) est rapporté pour comparer les modèles M_null et M_multi pour toutes les combinaisons bactérie-antibiotique. Les paramètres du modèle sont estimés en utilisant la méthode de maximum de vraisemblance par approximation de Laplace avec le package R lme4.(232) Pour tester la différence entre les variances des effets aléatoires des modèles M_null et M_multi , le test F pour l'égalité des variances est utilisé.

Pour le modèle statistique, certaines observations de combinaison bactérie-antibiotique-pays-année ou pays doivent être exclues. Pour CP-Kp et VR-E, où les proportions de résistance aux antibiotiques sont fréquemment zéro, les pays avec moins de deux points de données non nuls sur toute la période sont exclus. Les observations pour lesquelles certaines variables pays-année ne sont pas disponibles sont également exclues.

Interprétation des associations. Le modèle de régression linéaire généralisé utilisé ici présente une fonction de lien logarithmique. De plus, une standardisation des variables est réalisée avant de les introduire dans le modèle. L'interprétation de l'association de la variable réponse (taux de résistance aux antibiotiques) aux différentes variables explicatives i (facteurs investigués) est donc la suivante : une augmentation d'un écart-type de la variable explicative i (répertoriées dans le **tableau 10**) mène à une augmentation de $e^{\beta_i} - 1$ dans la proportion de résistance aux antibiotiques globalement parmi tous les pays et toutes les années (e^{β_i} sont répertoriés dans le **tableau 12**).

d. Analyses de sensibilité.

Pour évaluer l'impact potentiel du filtre lié au nombre minimal de souches testées par pays-année, je répète les analyses en utilisant un filtre de 20 souches au lieu de 10. Pour vérifier si l'utilisation des données d'ESAC-Net pour le Danemark, la Lettonie, la Lituanie et les Pays-Bas a un impact majeur sur les résultats, je répète les analyses en excluant ces pays. Pour déterminer si la source de l'infection peut influencer les proportions de résistance aux antibiotiques et les associations avec les variables explicatives, je réalise des analyses sur un sous-ensemble de données où les souches proviennent uniquement du sang. Enfin, j'évalue l'impact potentiel de l'imputation des proportions de résistance aux antibiotiques manquantes pour certaines années sur les associations résultantes en analysant l'ensemble de données sans aucune observation imputée.

3. Résultats.

a. Analyse descriptive des données de résistance aux antibiotiques.

Au total, 808744 souches non-unique provenant de toutes les sources d'infection confondues sont analysés pour les treize combinaisons bactérie-antibiotique. Les distributions de CMI par combinaison pour 2006, 2012 et 2019 sont présentés dans la **figure 36**.



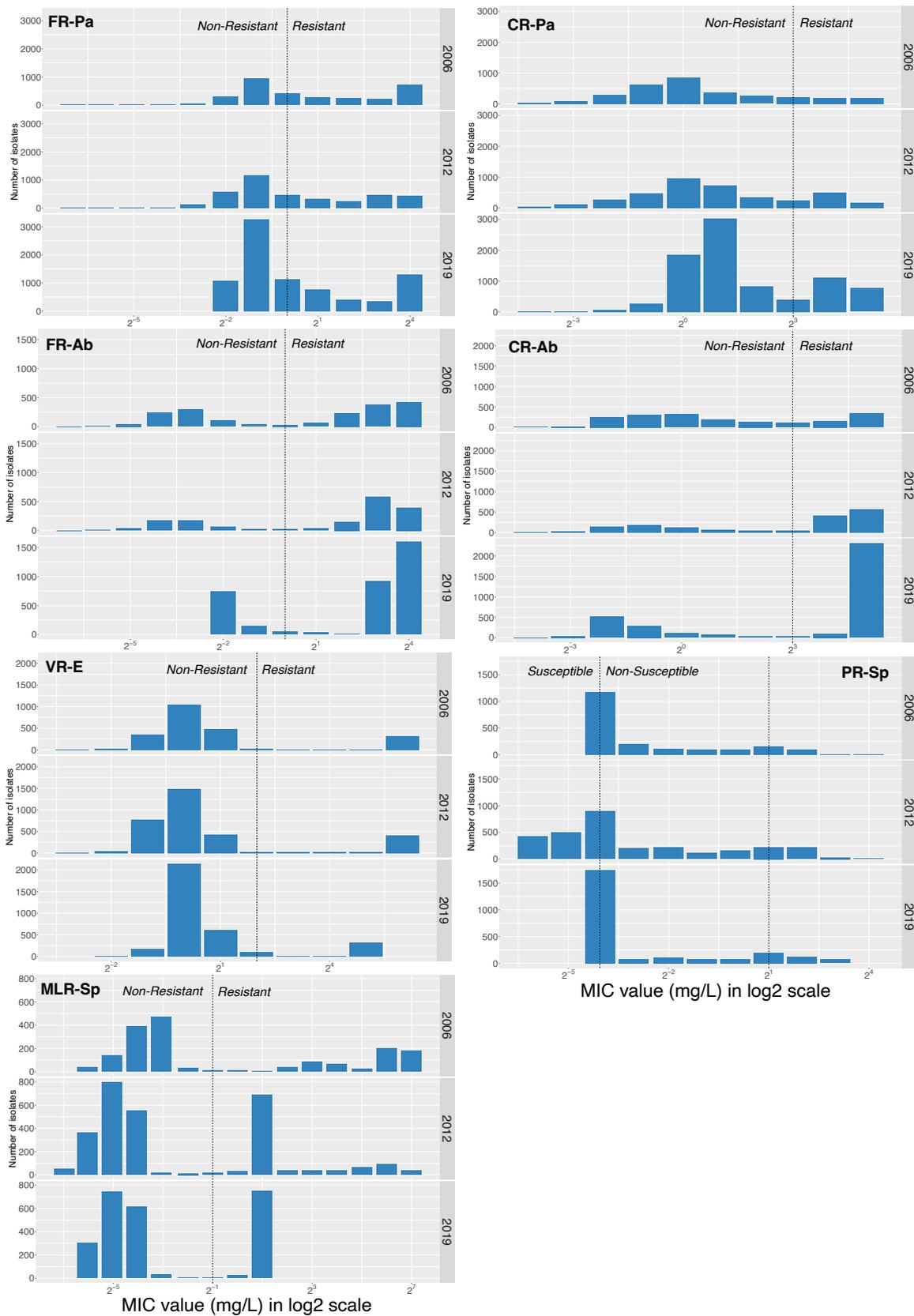


Figure 36. **Distribution des valeurs de CMI pour 2006, 2012 et 2019, par combinaison bactérie-antibiotique.**

Les valeurs de CMI sont sur une échelle logarithmique de base 2. La classification en résistant et non-résistant (ou non-sensible et sensible pour PR-Sp) pour chaque combinaison est réalisée selon le protocole EARS-Net de l'ECDC.(223) **Combinaisons** : FR-Ec : *Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones ; APR-Ec : *E. coli* résistantes aux aminopénicillines ; 3GCR-Ec : *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération ; FR-Kp : *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux fluoroquinolones ; 3GCR-Kp : *K. pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de troisième génération ; CR-Kp : *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes ; FR-Pa : *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux fluoroquinolones ; CR-Pa : *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes ; FR-Ab : *Acinetobacter baumannii* résistants aux fluoroquinolones ; CR-Ab : *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes ; VR-E : Entérocoques résistants à la vancomycine ; PR-Sp : *Streptococcus pneumoniae* non-sensibles à la pénicilline ; MLR-Sp : *S. pneumoniae* résistants aux macrolides.

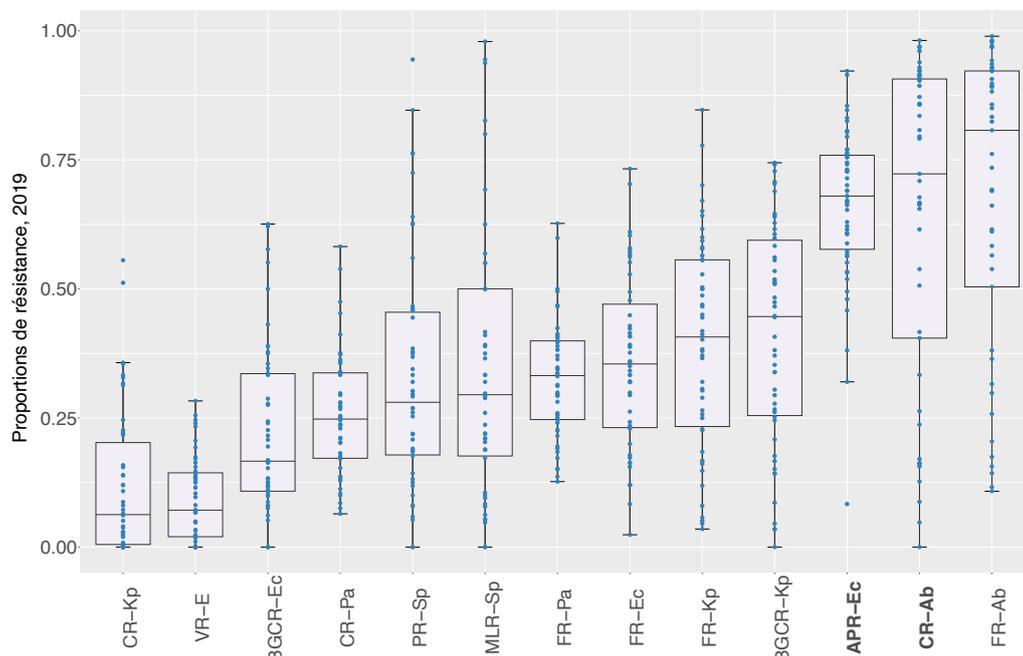
Pour l'année 2019 ainsi que sur l'ensemble de la période d'étude 2006-2019, le nombre de souches résistantes et totales par combinaisons bactérie-antibiotique sont rapportés dans la **figure 37A**. En 2019, les distributions des proportions de résistance aux antibiotiques entre pays mettent en évidence une forte hétérogénéité selon les combinaisons bactérie-antibiotique. La médiane de résistance varie de 6,3% (écart interquartile EIQ : 19,7%) pour CR-Kp à 80,7% (EIQ : 41,8%) pour FR-Ab (**figure 37B**). De manière intéressante, bien que les médianes de CR-Ab et de APR-Ec soient similaires, 72,3% et 68,0% respectivement, une plus grande dispersion est observée pour CR-Ab par rapport à APR-Ec (EIQ de 50,2% et 18,2%, respectivement), révélant des distributions de proportions de résistance différentes entre pays (**figure 37C et 37D**).

A. Tailles d'échantillons, par combinaisons

	CR-Kp	VR-E	3GCR-Ec	CR-Pa	PR-Sp	MLR-Sp	FR-Pa	FR-Ec	FR-Kp	3GCR-Kp	APR-Ec	CR-Ab	FR-Ab
Nombre de souches, 2019													
Résistant	822	324	1445	2216	755	798	2834	2318	2477	2492	4048	2399	2533
Total	5900	3205	5961	8287	2520	2518	8287	5961	5900	5900	5961	3442	3442

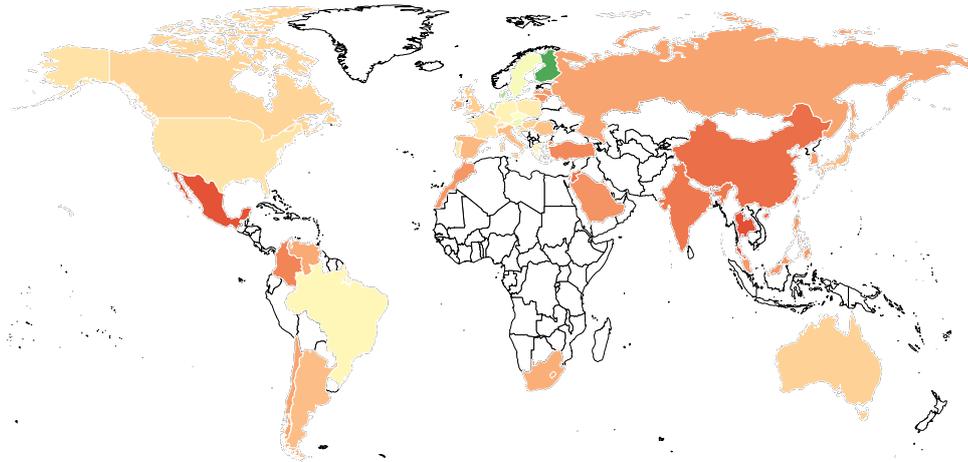
	Nombres de souches, 2006 - 2019												
Résistant	5078	4908	20898	15643	14653	12741	28908	33391	21966	26134	59677	16148	20096
Total	72412	40915	89457	73035	39272	37534	73035	89457	72412	72412	89457	29673	29673

B. Distribution entre pays par combinaisons, 2019

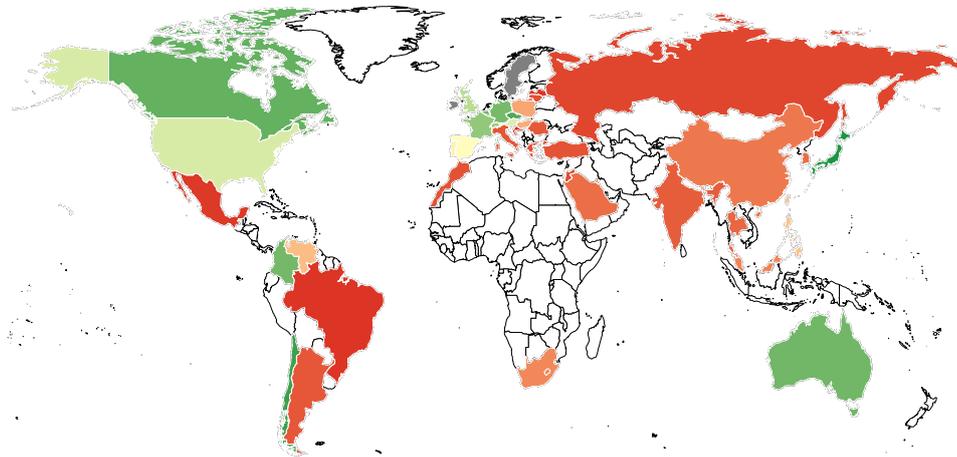


Médiane %	6.3	7.1	16.6	24.8	28.0	29.5	33.2	35.5	40.7	44.6	68.0	72.3	80.7
Ecart interquartile (EIQ)	19.7	12.4	22.8	16.5	27.7	32.4	15.2	23.9	32.3	33.9	18.2	50.2	41.8

C. APR-Ec, 2019



D. CR-Ab, 2019



Proportions de résistance
0 25 50 75 100

Figure 37. **Répartition mondiale des proportions de résistance aux antibiotiques en 2019, ATLAS.**

Les taux sont rapportés en pourcentages (%) du nombre de souches résistantes sur le nombre total de souches testées par pays pour chaque combinaison bactérie-antibiotique. (A) Les tailles d'échantillon (nombre de souches) pour chaque combinaison, pour l'année 2019 et pour la période 2006-2019, sont indiquées. (B) Les taux de résistance entre les pays pour toutes les combinaisons sont représentés par des boîtes à moustaches, avec les médianes et les quartiles inférieurs et supérieurs. Les médianes et les intervalles interquartiles sont décrits en dessous pour chaque combinaison. (C-D) Cartes mondiales des taux de résistance pour APR-Ec et CR-Ab respectivement, deux combinaisons avec des taux médians élevés en 2019. Le taux de résistance est indiqué par des couleurs dans l'échelle en dessous des cartes. Les pays en gris indiquent une valeur manquante pour 2019. Les pays en blanc ne sont pas inclus dans l'analyse.

Les tendances temporelles des proportions de résistance aux antibiotiques par pays pour chaque combinaisons bactérie-antibiotique sont présentées dans l'annexe p 287-312. De 2006 à 2019, les proportions de résistance aux antibiotiques montrent des tendances temporelles différentes selon les combinaisons bactérie-antibiotique. La *heatmap* de la **figure 38**, présentant les pentes des régressions linéaires, met en évidence que les tendances temporelles des proportions de résistance ne se regroupent pas spécifiquement par région du monde, mais plutôt par espèces bactériennes ou résistances aux antibiotiques. Les combinaisons pour *E. coli* et *K. pneumoniae* se regroupent respectivement, suggérant des similitudes dans leurs tendances temporelles, mais aucune tendance temporelle mondiale clairement croissante ou décroissante n'est observée. Néanmoins, deux combinaisons présentent des tendances mondiales. Les proportions de résistance pour FR-Pa montrent des tendances à la baisse sur la période, avec 24 pays sur 50 présentant des pentes significativement négatives. Au contraire, les tendances de proportion de résistance pour CR-Ab ont augmenté globalement, avec 24 pays sur 47 présentant des pentes significativement positives. Les combinaisons bactérie-antibiotique associées à la résistance aux carbapénèmes présentent généralement des tendances à la hausse : 61% des pays avaient des tendances à la hausse pour CR-Kp (31/51 pays) ; 76% pour CR-Pa (38/50) ; et 83% pour CR-Ab (39/47) (annexe p 287-312).

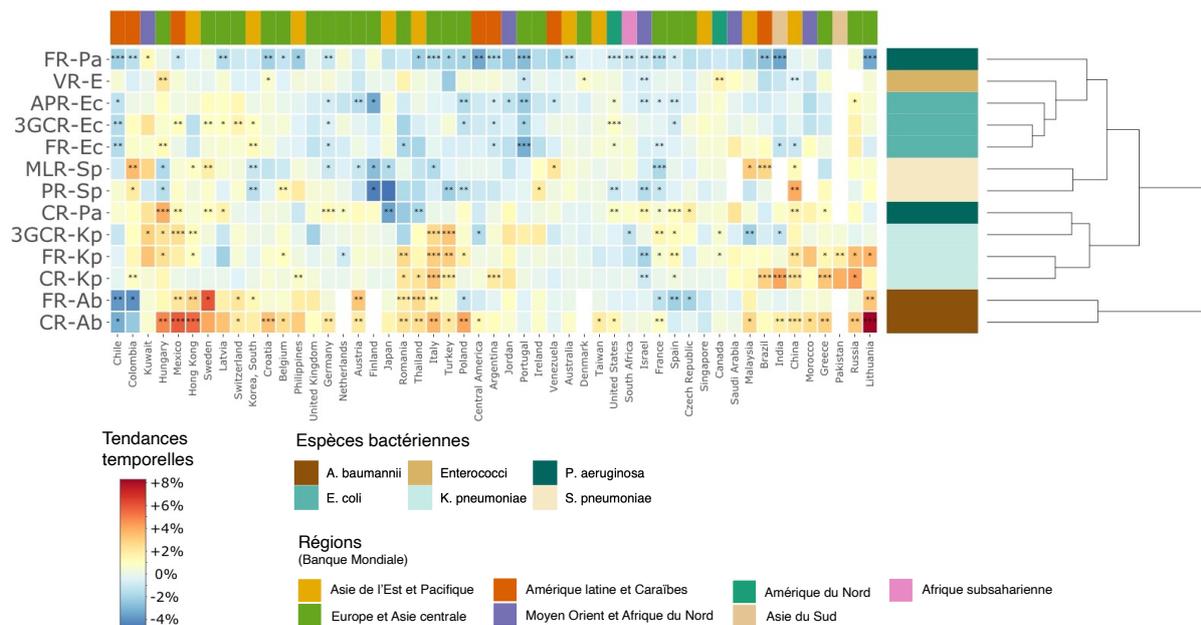


Figure 38. **Tendances temporelles de la résistance aux antibiotiques (2006-2019) par pays et combinaison bactérie-antibiotique.**

La *heatmap* montre les tendances temporelles, définies comme les pentes estimées à partir de régressions linéaires temporelles pondérées (annexe p 287-312 pour les tendances et les valeurs de p associées). Les tendances temporelles représentent le changement de proportions par an pour chaque pays et combinaison. Les tendances temporelles sont colorées du bleu (tendance décroissante) au rouge (tendance croissante) comme indiqué dans la légende à gauche. Les étoiles représentent les valeurs de p associées aux tests d'hypothèse sur les pentes de régression (* : valeur de p < 0,05 ; ** : valeur de p < 0,01 ; *** : valeur de p < 0,001). Une cellule blanche représente une valeur manquante pour un pays et une combinaison. Un regroupement est réalisé à la fois sur les lignes et les colonnes. Les pays sont classés par régions, et les combinaisons sont catégorisées par espèces bactériennes, comme indiqué dans la légende.

b. Effets fixes estimés par le modèle.

Dans les analyses multivariées, j'ai évalué l'association entre les proportions de résistance aux antibiotiques et les variables explicatives proposées. Les résultats des coefficients du modèle par combinaisons bactérie-antibiotique sont présentés dans le **tableau 12**.

De manière générale, je constate que les variables associées aux proportions de résistance aux antibiotiques varient considérablement selon les combinaisons bactérie-antibiotique ; et sont plus similaires au sein de la même espèce bactérienne. Premièrement, les ventes d'antibiotiques sont significativement associées aux proportions de résistance aux pour seulement cinq des combinaisons : les proportions de FR-Ec et de FR-Pa sont positivement associés aux ventes de quinolones ; les proportions de CR-Ab sont également positivement corrélés aux ventes de carbapénèmes mais inversement corrélés aux ventes totales d'antibiotiques ; enfin, les proportions de PR-Sp et de MLR-Sp sont positivement associés aux ventes totales d'antibiotiques. Ainsi, par exemple, une augmentation de la consommation de quinolones de 0,8 grammes/1000 habitants/jour (écart-type) résulte en une augmentation de 11% du taux de résistance aux quinolones chez *E. coli*, parmi tous les pays et les années. Deuxièmement, les facteurs météorologiques sont principalement associés aux combinaisons bactérie-antibiotique chez les Entérobactéries et chez *S. pneumoniae* : toutes les résistances chez *E. coli* sont significativement associées à la température moyenne et aux événements

climatiques extrêmes ; la température moyenne est également fortement associée à CR-Kp. Ici, une augmentation de la température annuelle moyenne de 6,9 °C (écart-type) résulte en une augmentation de 13% du taux de résistance aux quinolones chez *E. coli*, parmi tous les pays et les années – soit 1,9% pour une augmentation de 1°C . Les proportions de PR-Sp sont quant à elles inversement associés à l'humidité relative moyenne et les proportions de MLR-Sp positivement associés aux événements climatiques extrêmes. Enfin, les précipitations sont négativement associées aux proportions de FR-Ab. Troisièmement, j'ai constaté que l'indice de sécurité sanitaire *GHS* est inversement associé aux proportions de résistance aux antibiotiques chez toutes les combinaisons associées à *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. CR-Ab est la seule combinaison associée positivement au PIB. Les proportions de résistance pour FR-Pa et MLR-Sp sont négativement associés au PIB. Cela confirme les résultats de l'analyse univariée, dans laquelle la plupart des combinaisons bactérie-antibiotique sont inversement significativement associées au PIB, tandis que CR-Ab est la seule combinaison où la relation est positive (annexe p 313-320). Enfin, les départs touristiques sont inversement associés aux proportions de résistance chez deux combinaisons, APR-Ec et CR-Pa. Les proportions de VR-E ne sont significativement associé à aucun des facteurs proposés dans l'analyse multivariée. De plus, la densité de population et les arrivées touristiques ne sont sélectionnées pour aucune combinaison. Les résultats des analyses univariées sont résumés dans l'annexe p 313-320 et les résultats des modèles complets avant la sélection *backward* des variables dans l'annexe p 321-322.

Pour l'ensemble des combinaisons bactérie-antibiotique, j'observe une plus grande hétérogénéité des proportions de résistance aux antibiotiques entre pays qu'entre années (**tableau 12**) : dans les modèles M_{null} de référence, la variance des EA spatiaux est élevée (de 0,03 pour APR-Ec à 1,92 pour CR-Kp) comparée à la variance des EA temporels ($<1e-04$ pour MLR-Sp à 0,5321 pour CR-Kp). Pour toutes les combinaisons bactérie-antibiotiques, le modèle M_{multi} a un AIC plus faible comparé à M_{null} (**tableau 12**), suggérant que le modèle multivarié est meilleur pour expliquer la variance dans les données.

Tableau 12. **Coefficients estimés du modèle de régression linéaire généralisé à effets mixtes, par combinaison bactérie-antibiotique.**

Résultats du modèle de régression linéaire généralisé à effets mixtes. * *obs* représente le nombre d'observations ; C, le nombre de pays et Y, le nombre d'années. ** *M_null* représente le modèle comportant uniquement l'ordonnée à l'origine et *M_multi* le modèle multivariable final (incluant uniquement les variables statistiquement significatives après sélection *backward*, valeur $p < 5\%$). Les coefficients des effets fixes sont rapportés sous forme exponentielle. Les variances des effets aléatoires spatiaux et temporels sont rapportées respectivement sous la forme $\sigma_{b_c}^2$ et $\sigma_{\phi_t}^2$. Les critères AIC sont rapportés pour tous les modèles. **Combinaisons** : FR-Ec : *Escherichia coli* résistantes aux fluoroquinolones ; APR-Ec : *E. coli* résistantes aux aminopénicillines ; 3GCR-Ec : *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération ; FR-Kp : *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux fluoroquinolones ; 3GCR-Kp : *K. pneumoniae* résistantes aux céphalosporines de troisième génération ; CR-Kp : *K. pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes ; FR-Pa : *Pseudomonas aeruginosa* résistants aux fluoroquinolones ; CR-Pa : *P. aeruginosa* résistants aux carbapénèmes ; FR-Ab : *Acinetobacter baumannii* résistants aux fluoroquinolones ; CR-Ab : *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes ; VR-E : Entérocoques résistants à la vancomycine ; PR-Sp : *Streptococcus pneumoniae* non-sensibles à la pénicilline ; MLR-Sp : *S. pneumoniae* résistants aux macrolides. **Antibiotiques** : Les ventes d'antibiotiques d'intérêt pour chaque combinaison sont les suivantes : quinolones (FR-Ec, FR-Kp, FR-Pa, FR-Ab) ; pénicillines à large spectre (APR-Ec et PR-Sp) ; céphalosporines de troisième génération (3GCR-Ec et 3GCR-Kp) ; carbapénèmes (CR-Kp, CR-Pa et CR-Ab) ; glycopeptides (VR-E) et macrolides (MLR-Sp).

	E. coli			K. pneumoniae			P. aeruginosa			A. baumannii			Entérocoques			S. pneumoniae								
	FR-Ec obs=471; C=41; Y=14	APR-Ec obs=471; C=41; Y=14	3GCR-Ec obs=471; C=41; Y=14	FR-Kp obs=467; C=41; Y=14	3GCR-Kp obs=467; C=41; Y=14	CR-Kp obs=413; C=35; Y=14	FR-Pa obs=472; C=41; Y=14	CR-Pa obs=472; C=41; Y=14	FR-Ab obs=410; C=37; Y=14	CR-Ab obs=410; C=37; Y=14	VR-E obs=423; C=37; Y=14	PR-Sp obs=437; C=38; Y=14	MLR-Sp obs=429; C=38; Y=14											
Modèle **	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi	M_null M_multi											
Effets fixes e ^β [intervalle de confiance à 95%]																								
β_0	0.34 0.30-0.38	0.66 0.62-0.69	0.21 0.18-0.25	0.26 0.21-0.33	0.25 0.21-0.30	0.02 0.01-0.04	0.39 0.35-0.44	0.20 0.17-0.24	0.56 0.46-0.70	0.41 0.30-0.54	0.08 0.06-0.11	0.30 0.25-0.36	0.24 0.19-0.30											
ATB - Venues d'intérêt	-	-	-	-	-	-	1.06 1.01-1.10	-	-	1.16 1.06-1.26	-	-	-											
ATB - Venues totales	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.82 0.72-0.93	-	1.12 1.01-1.24	1.22 1.08-1.38											
Indice GHS	0.88 0.80-0.96	0.95 0.92-0.99	0.81 0.72-0.91	0.63 0.54-0.74	0.61 0.52-0.71	0.64 0.44-0.94	0.89 0.83-0.96	0.73 0.66-0.82	0.71 0.59-0.85	0.58 0.42-0.79	-	-	-											
PIB	-	-	-	-	-	-	0.92 0.86-0.99	-	-	1.23 1.04-1.47	-	-	0.89 0.82-0.97											
Événements extrêmes	1.16 1.05-1.27	1.05 1.01-1.09	1.20 1.06-1.36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.28 1.03-1.58											
Température	1.13 1.05-1.23	1.04 1.00-1.08	1.15 1.03-1.29	-	-	1.76 1.25-2.48	-	-	-	-	-	-	-											
Précipitation	-	-	-	-	-	-	-	-	0.92 0.85-0.99	-	-	-	-											
Humidité relative	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.89 0.81-0.98											
Densité de population	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
Arrivées touristiques	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-											
Départs touristiques	-	0.96 0.93-1.00	-	-	-	-	-	0.89 0.81-0.98	-	-	-	-	-											
Variance des effets aléatoires $\hat{\sigma}^2$																								
$\hat{\sigma}_{b_c}^2$	0.18	0.03	0.01	0.29	0.13	0.49	0.27	0.50	0.24	1.92	1.13	0.08	0.27	0.11	0.42	0.30	0.67	0.80	0.67	0.67	0.28	0.22	0.46	0.36
$\hat{\sigma}_{\phi_t}^2$	0.0005	0.0003	0.0003	0.0116	0.0123	0.0172	0.0169	0.0044	0.0042	0.5321	0.4855	0.0154	0.0223	0.0233	0.0012	0.0012	0.0446	0.0226	0.0430	0.0430	0.0033	0.0062	0.0001	<1 ^e -04
AIC	3411.7	3373.0	3318.8	3291.5	3415.5	3322.9	3300.9	3407.3	3380.9	1913.1	1900.5	3206.8	3180.9	3161.0	2644.0	2652.9	2762.2	2736.6	2206.5	2206.5	2633.4	2628.0	2527.5	2515.1

c. Effets aléatoires estimés par le modèle.

Dans les modèles de régression à effets mixtes, l'introduction de variables explicatives réduit la variance des EA si elle explique suffisamment bien la variance observée entre les groupes d'intérêt. Alors que la variance des EA temporelle est réduite dans les modèles multivariés finaux chez toutes les combinaisons, sauf pour APR-Ec et FR-Ab, la faible variance initialement observée dans les modèles *M_null* limite l'interprétation de ces réductions. En revanche, la variance des EA spatiaux dans les modèles *M_null* est relativement élevée et la réduction de la variance dans les modèles multivariés finaux est présentée dans la **figure 39**.

Comme le montrent les résultats des tests F, l'introduction de variables dans le modèle multivarié a conduit à une réduction significative de la variance des EA spatiaux par rapport au modèle *M_null* chez les combinaisons de *E. coli*, FR-Kp, 3GCR-Kp, FR-Pa et CR-Pa. Les variances des EA spatiaux non expliquées après introduction de variables explicatives dans les modèles finaux *M_multi* sont présentées dans la **figure 39**. J'observe que certains trios pays-bactérie-antibiotique présentent systématiquement des estimations des EA spatiaux très éloignées des proportions moyennes de résistance aux antibiotiques observées dans ATLAS. Par exemple, les EA spatiaux estimés sont systématiquement élevés pour le Mexique (pour toutes les combinaisons de *E. coli* et PR-Sp) et la Corée du Sud (pour FR-Ec, 3GCR-Ec, FR-Kp, FR-Pa, FR-Ab, CR-Ab, PR-Sp et MLR-Sp) et faibles pour le Japon (dans APR-Ec, FR-Kp, 3GCR-Kp, FR-Ab et CR-Ab) et la République tchèque (CR-Kp, CR-Ab et PR-Sp). Cela suggère que les variables explicatives proposées ne sont pas suffisantes pour expliquer l'hétérogénéité spatiale observée dans les proportions de résistance aux antibiotiques, en particulier dans ces pays.

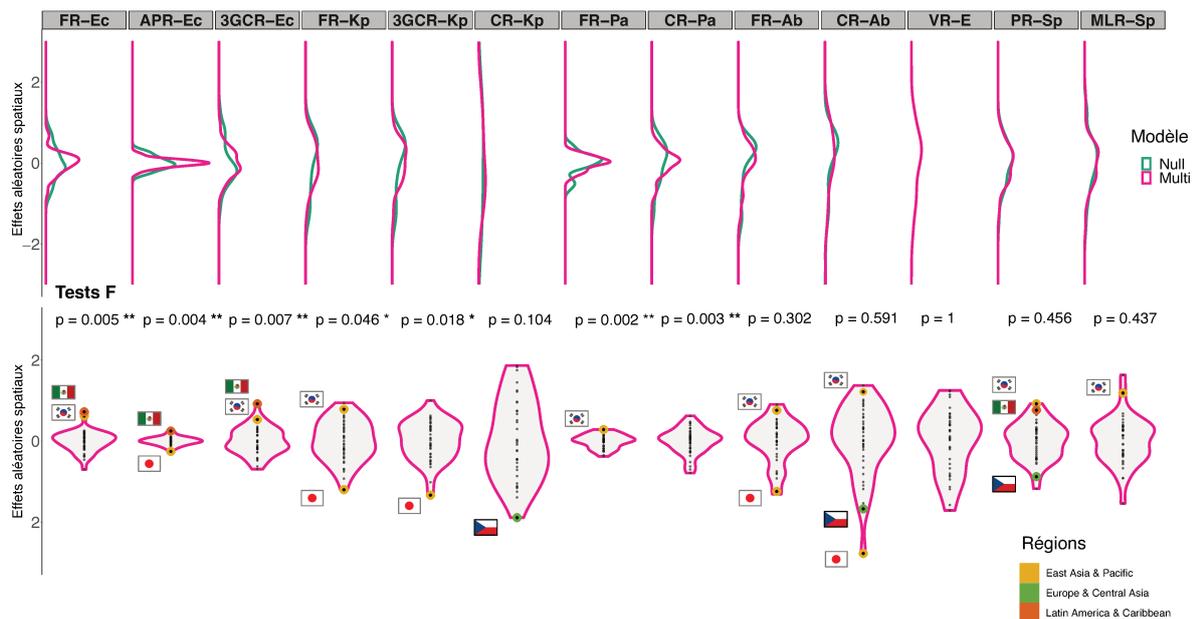


Figure 39. **Distribution des effets aléatoires sur les pays des modèles multivariés finaux, par combinaison bactérie-antibiotique.**

(Panel haut) Distribution des effets aléatoires spatiaux par combinaison. En bleu, les distributions des modèles nuls (M_{null}) et en rose, les distributions des modèles multivariés finaux (M_{multi}). La significativité des tests F pour tester la différence de variance entre les effets aléatoires spatiaux de M_{null} et M_{multi} est rapportée sous les distributions (* : valeur de $p < 0,05$; ** : valeur de $p < 0,01$; *** : valeur de $p < 0,001$). (Panel bas) Diagrammes en violons représentant les effets aléatoires spatiaux résultant des modèles multivariés finaux (M_{multi}) par combinaison. Les estimations des effets aléatoires de la République tchèque (Europe et Asie centrale), du Japon, de la Corée du Sud (Asie orientale et Pacifique) et du Mexique (Amérique latine et Caraïbes) sont mises en évidence en fonction de leurs régions du monde, et les drapeaux correspondants sont affichés.

d. Analyses de sensibilité.

Des analyses de sensibilité sont réalisées pour évaluer l'impact de certains choix méthodologiques : le seuil sur le nombre de souches en dessous duquel les observations de combinaisons bactérie-antibiotique-pays-année sont exclues, l'inclusion de données externes sur les ventes d'antibiotiques pour les pays pour lesquels les données IQVIA MIDAS ne sont pas disponibles, et enfin l'imputation de certaines proportions de résistance aux antibiotiques manquantes. Les résultats conduisent à des interprétations similaires à celles présentées dans

l'analyse principale, suggérant qu'aucun impact majeur de nos hypothèses n'est observé (annexe p 313-320).

Une analyse de sensibilité sur les souches issues du sang uniquement est également effectuée (annexe p 313-320). La limitation à la source du sang a conduit à des tailles d'échantillon plus petites. Par exemple, 24% de toutes les souches de *E. coli* et de VR-E proviennent du sang, avec des valeurs allant jusqu'à 11% pour *P. aeruginosa*. Les associations résultantes sont globalement cohérentes avec l'analyse principale, avec des intervalles de confiance à 95% plus larges (dus aux tailles d'échantillons plus petites) mais des estimations de coefficient et des sens d'associations similaires, avec quelques exceptions. Premièrement, l'analyse des échantillons du sang conduit à une association négative entre le PIB et les proportions de résistance de CR-Ab et de 3GCR-Kp, tandis que l'association est positive dans l'analyse principale. Par exemple, les coefficients de CR-Ab relatifs au PIB présentent les estimations suivantes : 1,25 [1,02-1,54] dans l'analyse principale contre 0,82 [0,60-1,12] dans l'analyse sur les échantillons sanguins. Cependant, comme les intervalles de confiance à 95 % se chevauchent, aucune conclusion définitive ne peut être tirée. Deuxièmement, l'association entre la température et CR-Ab, PR-Sp et VR-E révèle des coefficients estimés plus élevés, suggérant une corrélation plus forte. Enfin, certaines associations présentent des signes différents pour les combinaisons associées à *S. pneumoniae*. Par exemple, des divergences sont observées dans les associations entre les ventes de macrolides et la température annuelle moyenne pour MLR-Sp. Ces différences peuvent être attribuées à des proportions plus faibles de résistance aux antibiotiques dans les échantillons de sang pour *S. pneumoniae* par rapport aux proportions de résistance pour toutes les infections confondues.

4. Discussion.

a. Résultats principaux de l'étude.

Dans cette première partie de la thèse, j'ai analysé les tendances spatiales et temporelles de la résistance aux antibiotiques, ainsi que les facteurs associés, pour treize combinaisons bactérie-antibiotique d'importance clinique, en utilisant des données longitudinales issues du programme ATLAS. Ces résultats confirment que les dynamiques mondiales de résistance aux antibiotiques dépendent fortement de la combinaison bactérie-antibiotique, à la fois spatialement et temporellement. J'ai constaté que les facteurs associés à ces dynamiques varient considérablement entre les différentes combinaisons, mais qu'il existe certaines similitudes entre les bactéries de la même espèce. Cependant, une variance élevée non expliquée dans les taux de résistance aux antibiotiques parmi les pays persiste dans la plupart des combinaisons bactérie-antibiotique étudiées.

Ainsi, les données issues de ATLAS présentent une forte hétérogénéité dans les tendances spatiales et temporelles de la résistance aux antibiotiques entre les différentes combinaisons bactérie-antibiotique étudiées. En 2019, des proportions médianes élevées sont observées pour les résistances aux aminopénicillines (APR-Ec) et aux carbapénèmes (CR-Ab), mais avec une hétérogénéité spatiale différente. Les aminopénicillines sont des pénicillines à spectre large, qui est la famille d'antibiotiques la plus vendue dans le monde.(149) Entre 2000 et 2015, leur consommation dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) a doublé, atteignant des niveaux observés dans les pays à revenu élevé (PRE).(149) En revanche, la consommation de carbapénèmes – une classe d'antibiotiques de dernière intention – a augmenté dans tous les pays, mais les niveaux observés sont encore bien inférieurs dans les PRFI comparés aux PRE. Ceci peut expliquer la grande variation interpays observée dans les proportions de CR-Ab par rapport à ceux d'APR-Ec, plus homogènes, en 2019.(149) De plus, je constate que les bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes sont en augmentation partout dans le monde, en accord avec plusieurs autres études.(233, 234)

Dans cette étude, j'observe que l'association entre les ventes d'antibiotiques et la résistance aux antibiotiques dépend fortement de la combinaison bactérie-antibiotique considérée. Je constate que les proportions de résistance aux antibiotiques pour FR-Ec, FR-Pa et CR-Ab sont significativement associés aux ventes de leurs antibiotiques d'intérêt (quinolones et carbapénèmes respectivement) dans l'analyse multivariée (**tableau 12**). Les proportions de résistance pour les combinaisons chez *S. pneumoniae* sont significativement associés aux ventes totales d'antibiotiques. La sélection *bystander* joue certainement un rôle dans cette association, en particulier chez les bactéries commensales telles que *S. pneumoniae* où les antibiotiques sélectionnent la résistance chez des bactéries non-cibles des traitements dans le microbiote.(21) De manière surprenante, aucune des résistances aux céphalosporines de 3^{ème} génération n'est associée aux ventes d'antibiotiques. Cela peut être dû au fait que les tendances des résistances aux céphalosporines de troisième génération sont relativement stables, tandis que la consommation de céphalosporines diminue, en particulier dans les PRE.(149) Alors que la consommation d'antibiotiques exerce une pression de sélection et favorise l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques, les résultats présentés dans cette étude suggèrent que ce sont plutôt les facteurs contribuant à leur dissémination et leur persistance qui pourraient contribuer de manière plus étendue à l'hétérogénéité observée dans la résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale. Des associations significatives avec de tels facteurs sont retrouvées pour toutes les combinaisons bactérie-antibiotique, notamment les facteurs climatiques et météorologiques, la qualité du système de santé, la richesse économique, ou le tourisme. Ainsi, la propagation de bactéries résistantes aux antibiotiques pourrait influencer les proportions de résistance aux antibiotiques dans des populations où l'utilisation d'antibiotiques est faible. En effet, il a été démontré que des phénomènes de *spillover* peuvent se produire à de larges échelles géographiques, affaiblissant les associations observées entre consommation et résistance aux antibiotiques.(235)

Les températures élevées sont significativement associées à des proportions de résistance aux antibiotiques élevées, mais uniquement pour les combinaisons chez les Entérobactéries (*E. coli* et *K. pneumoniae*) dans l'analyse multivariée (**tableau 12**). Ces résultats sont conformes à ceux observées par de précédentes études écologiques utilisant des données restreintes aux États-

Unis ou en Europe.(169–171) Ici, je montre que cette association dépend fortement de la combinaison bactérie-antibiotique, car l'association n'est pas retrouvée pour d'autres espèces bactériennes. Les événements climatiques extrêmes sont uniquement positivement associés aux combinaisons chez *E. coli* et *S. pneumoniae*. Ce résultat suggère que les catastrophes naturelles telles que les inondations, plutôt que les précipitations en elles-mêmes, contribuent potentiellement aux proportions élevées de résistance aux antibiotiques. Un nombre élevé d'infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques chez les survivants de catastrophes naturelles, ou des niveaux élevés de gènes de résistance aux antibiotiques dans l'eau après des ouragans, sont décrits dans la littérature.(189, 236) Cela résulte certainement de la perturbation des infrastructures, en particulier des stations d'épuration qui sont des réservoirs connus de résistance aux antibiotiques en milieu urbain.(237) Cette association pourrait être particulièrement forte chez les bactéries transmises par voie oro-fécale, telle que *E. coli*.

Un indice de sécurité sanitaire élevé (*GHS*), utilisé comme approximation de la qualité du système de santé, est significativement associé à des proportions de résistance aux antibiotiques faibles dans la plupart des combinaisons bactérie-antibiotique. Ce résultat met en évidence le rôle crucial des mesures d'hygiène et de contrôle des infections pour contenir la résistance aux antibiotiques, en particulier dans les hôpitaux. Ils sont cohérents avec les conclusions de Collignon et collègues qui montrent que la résistance aux antibiotiques agrégée chez *E. coli*, *K. pneumoniae* et *S. aureus* est significativement inversement corrélée avec l'investissement dans les infrastructures et les dépenses de santé.(167) Dans notre analyse, l'indice GHS n'est pas associé aux combinaisons VR-E ni chez celles de *S. pneumoniae*, les seules deux bactéries à Gram positif étudiées. Pour VR-E, cela pourrait refléter des disparités dans les approches de contrôle des infections nosocomiales d'un pays à l'autre concernant cette bactérie.(238) Pour *S. pneumoniae*, cela pourrait s'expliquer par le fait que sa dissémination est peu associée à la transmission nosocomiale. Dans l'ensemble, ces résultats soulignent l'importance de tester la validité des associations de résistance aux antibiotiques mondiale avec différents facteurs chez différentes résistances bactériennes d'importance clinique.

Les *A. baumannii* résistants aux carbapénèmes sont la seule combinaison associée positivement au PIB par habitant (**tableau 12**). À partir de l'analyse univariée, j'observe une forte réduction de la variance des EA temporels, indiquant que la contribution individuelle du PIB serait principalement temporelle. Ce résultat est conforme à d'autres conclusions qui ont montré une augmentation plus rapide des résistances à *A. baumannii* dans les pays de l'OCDE par rapport à d'autres pays, où les pays de l'OCDE ont un PIB par habitant plus élevé.(233) En revanche, les proportions de résistance chez FR-Pa et MLR-Sp ont montré une association inverse significative avec le PIB par habitant et une telle association a également conduit à une diminution des variances des EA temporels. Cela suggère que la croissance économique serait corrélée à l'augmentation de résistances émergentes telles que CR-Ab, mais à la diminution d'autres résistances aux antibiotiques.

Après l'introduction des variables explicatives significatives dans les modèles finaux, la variance des EA spatiaux présente une forte hétérogénéité entre les différentes combinaisons bactérie-antibiotique. Pour les combinaisons des Entérobactéries, comme FR-Ec, la variance des EA est faible, suggérant que les facteurs proposés (ventes de quinolones, température moyenne, événements climatiques extrêmes, indice GHS) expliquent la plupart de l'hétérogénéité de proportions de résistance aux antibiotiques entre pays. En revanche, pour les résistances chez les VR-E ou aux carbapénèmes, les variances des EA sont restées élevées, suggérant que les facteurs proposés ne peuvent pas expliquer la plupart de l'hétérogénéité spatiale des taux de résistance aux antibiotiques. Ce résultat met en lumière le manque de connaissances sur les facteurs favorisant la dissémination de résistances aux antibiotiques émergentes. De plus, certains pays tels que le Mexique, le Japon ou la Corée du Sud présentent des estimations des EA spatiaux systématiquement élevées par rapport aux autres pays présents dans ATLAS ; et cela s'observe chez plusieurs combinaisons bactérie-antibiotique (**figure 39**). En Corée du Sud par exemple, il est documenté que le système de soins primaires est moins établi que dans d'autres pays de l'OCDE.(239) Les patients cherchent donc principalement des soins auprès des hôpitaux, où l'exposition aux antibiotiques par rapport à la population hospitalière est plus élevée. Ainsi, des facteurs tels que les comportements de recours aux soins, mais aussi l'utilisation d'antibiotiques en élevage ou le pourcentage de population rurale, pourraient

mieux expliquer les proportions de résistance aux antibiotiques pour ces pays atypiques. En raison du manque de données disponibles, de telles hypothèses n'ont pas pu être évaluées.

b. Forces et limites.

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à analyser des données de surveillance de la résistance aux antibiotiques à partir d'un grand nombre (treize) de combinaisons bactérie-antibiotique d'importance clinique, et à caractériser l'hétérogénéité observée dans les proportions de résistance aux antibiotiques entre différents pays et sur plusieurs années. Notre approche d'analyse statistique prend en compte à la fois les dimensions spatiales et temporelles de la résistance aux antibiotiques, avec des variables dépendantes du pays et de l'année, ce qui est peu pris en compte dans les études précédentes. De plus, le choix des variables explicatives ne se limite pas à des indices mondiaux agrégés, mais plutôt à des métriques détaillées représentant de potentiels mécanismes favorisant la résistance aux antibiotiques tels que des facteurs météorologiques (précipitations, humidité relative, température, et événements climatiques extrêmes) ou des ventes d'antibiotiques décrites au niveau des classes d'antibiotiques.

Néanmoins, l'étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, le protocole d'échantillonnage étant basé sur des souches bactériennes provenant d'hôpitaux, les proportions de résistance aux antibiotiques rapportés dans ATLAS peuvent ne pas être entièrement représentatives de la prévalence réelle au niveau d'un pays. Les souches provenant d'infections sévères peuvent présenter davantage de résistance aux antibiotiques car le recours à l'hôpital est la dernière option après un échec thérapeutique en communauté. Cela peut conduire à des proportions de résistance aux antibiotiques surestimées au niveau mondial dans ATLAS. De plus, les tailles d'échantillons analysées sont petites pour certaines observations bactérie-antibiotique-pays-année, ce qui conduit à une grande incertitude autour des proportions. Pour évaluer de tels biais, j'ai comparé les proportions de résistance aux antibiotiques estimés à partir d'ATLAS à ceux rapportés par EARS-Net dans 20 pays européens pour 2006-2019. Bien que les proportions de résistance aux antibiotiques soient plus élevées dans ATLAS pour certaines combinaisons bactérie-antibiotique, les résultats suggèrent une cohérence dans les tendances

temporelles des proportions de résistance aux antibiotiques à travers les deux systèmes (chapitre 4). Étant donné que nos analyses statistiques se concentrent sur les proportions moyennes de résistance aux antibiotiques et les tendances relatives, de telles surestimations potentielles – si elles sont stables à travers les pays et les années – ne doivent pas affecter les associations avec les variables explicatives retrouvées dans cette étude. Deuxièmement, bien que cela soit une caractéristique courante dans la plupart des programmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques, le nombre de souches rapportées dans ATLAS a augmenté de 2006 à 2019 (chapitre 4). Pour évaluer l'effet potentiel des variations d'échantillonnage, et parce que la collecte d'échantillons dans le sang dans ATLAS est plus stable sur la période d'étude, j'ai réalisé une analyse de sensibilité sur la source du sang uniquement. Bien que certaines associations soient inversées, comme l'association avec le PIB, la température ou la consommation de macrolides pour certaines combinaisons, les résultats sont principalement cohérents avec notre analyse principale qui incluent les souches de toutes les sources d'infection. Ces résultats soulignent la nécessité de développer des initiatives au niveau mondial, comme le programme GLASS, pour collecter de manière fiable des données sur la résistance aux antibiotiques à travers les pays en utilisant des procédures standardisées, et de concentrer de tels efforts sur les régions encore insuffisamment échantillonnées.(240)

Les choix concernant les données des variables explicatives investiguées sont également discutés. Tout d'abord, en ce qui concerne les facteurs météorologiques, la capitale est utilisée comme un proxy pour le climat du pays, ce qui pourrait être trompeur pour les grands pays. Cependant, des études antérieures suggèrent que l'utilisation des données de la capitale ou de la moyenne pondérée de la température sur tout le pays n'affecte pas les associations.(169) Deuxièmement, j'ai utilisé la base de données IQVIA MIDAS, qui représente actuellement l'une des seules sources de données harmonisées sur les ventes mondiales d'antibiotiques.(149) Cependant, ces données pourraient sous-estimer la consommation réelle d'antibiotiques car elles n'incluent pas les ventes de médicaments sur le marché parallèle. À l'intérieur d'un pays, la répartition des ventes en ville par rapport aux ventes à l'hôpital n'est pas disponible, pas plus que les informations sur l'hétérogénéité d'utilisation dans différentes populations. Les deux phénomènes pourraient contribuer à la sélection de la résistance aux antibiotiques.(241)

L'utilisation d'antibiotiques en élevage n'est pas incluse ici, bien que des données existent pour un grand nombre de pays.(242) Néanmoins, ces données ne couvraient pas nécessairement la période étudiée ni les pays inclus. À l'avenir, l'accès à des données plus détaillées et plus fines sur l'utilisation d'antibiotiques chez les humains et les animaux devrait améliorer la compréhension des déterminants mondiaux de la résistance aux antibiotiques. Enfin, le tourisme est mesuré ici par le nombre total de touristes entrant et sortant d'un pays. Cette métrique ne tient pas compte d'informations importantes telles que le pays de destination. Il est démontré que le voyage vers certains pays d'Afrique ou d'Asie, plutôt que le voyage en soi, constitue un facteur de risque significatif de colonisation par des bactéries résistantes aux antibiotiques.(243, 244) Un tel manque de précision dans les données disponibles peut expliquer l'association inverse inattendue avec les indicateurs de tourisme obtenue dans notre analyse statistique.

c. Conclusion.

Dans l'ensemble, les résultats de cette étude montrent que la résistance aux antibiotiques est une menace plurielle. Les associations entre les proportions de résistance aux antibiotiques et certains facteurs mondiaux, retrouvées chez les Entérobactéries par exemple, ne sont pas nécessairement applicables à d'autres espèces bactériennes. De plus, ces facteurs connus ne peuvent pas expliquer toute l'hétérogénéité observée à travers les pays inclus dans ATLAS. Ce travail souligne l'importance d'étudier les déterminants de la résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale indépendamment pour chaque combinaison bactérie-antibiotique d'importance clinique. Les stratégies visant à lutter contre la résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale doivent donc être adaptées en prenant en compte les particularités des espèces bactériennes, des résistances et des contextes de transmission en jeu.

5. Valorisation du travail de thèse.

Ce travail a fait l'objet d'une publication scientifique, publiée en juillet 2023 dans la revue *The Lancet Planetary Health*. Les codes R associés à cette analyse statistique sont disponibles sur GitHub : https://github.com/EveRah/drug_bug_pair_NBMM

CHAPITRE 6.

LA TRANSMISSION DES ENTEROBACTERALES RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES EN COMMUNAUTÉ : REVUE SYSTÉMATIQUE DES MODÈLES MÉCANISTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EXISTANTS.

1. Introduction.

Au vu des résultats de l'étude écologique, il est nécessaire d'aborder la sélection et la transmission de la résistance aux antibiotiques de manière espèce-dépendante. *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, deux espèces de l'ordre des Enterobacterales, causent un lourd fardeau de mortalité dans le monde, dont une partie est attribuable à la résistance aux antibiotiques.(58) Les Enterobacterales sont des bactéries principalement portées de manière asymptomatique dans le tractus gastro-intestinal humain, également responsables d'infections opportunistes extra-intestinales, y compris des infections potentiellement graves des voies urinaires, respiratoires et sanguines.(245) Depuis les années 1980, elles sont de plus en plus résistantes aux générations successives de β -lactamines, et plus récemment, associées à la résistance aux carbapénèmes.(246) Pendant des décennies, les infections à Enterobacterales résistantes aux antibiotiques ont principalement été signalées comme acquises à l'hôpital, entraînant un important fardeau nosocomial.(247) À l'heure actuelle, des niveaux de portage d'*E. coli* productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) en population saine sont rapportés dans le monde entier, avec des taux élevés observés notamment en Asie du Sud-Est.(248, 249) De plus, un nombre croissant d'infections à *E. coli* productrices de BLSE sont maintenant signalées comme étant acquises dans la communauté.(56)

Les modèles mathématiques de transmission des maladies infectieuses sont de plus en plus utilisés dans le domaine de l'épidémiologie de la résistance aux antibiotiques, pour mieux caractériser l'émergence et les voies de transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques (BRA) dans les populations humaines, et pour soutenir les décisions de santé publique concernant le contrôle des BRA.(191) Comme ils reposent sur des hypothèses mécanistes, les modèles se concentrent généralement sur la transmission de combinaisons bactéries-

antibiotiques spécifiques dans des environnements spécifiques. D'une part, les modèles "à l'hôpital" formalisent la sélection et la transmission des BRA dans les établissements de santé. Ces modèles ont été largement utilisés pour évaluer les impacts d'interventions telles que le bon usage des antibiotiques et l'isolement des patients, et pour évaluer la transmission dans différents environnements médicaux tels que les unités de soins intensifs ou les établissements de soins de longue durée.(250) Les BRA les plus étudiées dans les modèles hospitaliers sont celles historiquement les plus à risque de propagation nosocomiale, notamment *S. aureus* résistantes à la méticilline et, dans une moindre mesure, les Enterobacterales productrices de BLSE.(210) D'autre part, les modèles "en communauté" abordent la propagation des BRA au sein des populations humaines en dehors des établissements de santé. La plupart des modèles communautaires publiés se sont concentrés sur *S. pneumoniae* ou *N. gonorrhoeae* résistantes aux antibiotiques.(251) Alors que de nombreuses Enterobacterales et d'autres bactéries d'importance clinique circulent également dans la communauté, leur transmission et leur contrôle dans ce contexte sont moins étudiés.(210, 251) En effet, les mécanismes biologiques et épidémiologiques qui conduisent à leur sélection et à leur transmission dans la communauté restent relativement peu caractérisés et quantifiés.(104, 252, 253) Par exemple, la contribution du transfert horizontal de gènes au sein d'un réservoir ou entre différents réservoirs est encore mal comprise.(254) tout comme le rôle du portage asymptomatique dans la transmission et l'infection.(255, 256) Il n'est pas clair non plus dans quelle mesure la persistance bactérienne dans l'environnement contribue à maintenir la transmission en communauté.(104, 105) La modélisation mathématique peut aider à donner du sens au peu de données disponibles et à démêler les divers mécanismes pouvant potentiellement contribuer aux dynamiques observées.

Dans ce contexte, je réalise dans ce chapitre une revue systématique des études de modélisation mathématique publiées sur la transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques dans la communauté. Je caractérise les structures de modèles les plus fréquentes et les questions scientifiques auxquelles ces études répondent pour établir des perspectives de recherche. Enfin, je discute les développements possibles et les données à collecter pour mieux appréhender ce problème de santé publique.

2. Méthodes.

Base de données et termes de recherche. J'ai effectué une recherche sur PubMed pour des études publiées de modélisation mathématique décrivant la transmission au niveau populationnel d'Enterobacterales résistantes aux antibiotiques (*E. coli* et/ou *K. pneumoniae*) d'humain à humain dans la communauté. La recherche comprend tous les articles de recherche (à l'exclusion des revues) publiés en anglais entre le 1er janvier 1992 et le 1er juillet 2023. J'ai utilisé la requête de recherche suivante :

```
("transmission model"[Title/Abstract] OR "dynamic model"[Title/Abstract] OR "mechanistic model"[Title/Abstract] OR "mathematical model"[Title/Abstract] OR "compartment model"[Title/Abstract] OR "compartmental model"[Title/Abstract])
```

AND

```
("commensal"[All Fields] OR "escherichia coli"[All Fields] OR "coli"[All Fields] OR "e coli"[All Fields] OR "klebsiella pneumoniae"[All Fields] OR "klebsiella"[All Fields] OR "k pneumoniae"[All Fields] OR "enterobacterales"[All Fields] OR "enterobacteriaceae"[All Fields] OR "gram-negative"[All Fields])
```

AND

```
("antibiotic resistance"[Title/Abstract] OR "antimicrobial resistance"[Title/Abstract] OR "multidrug resistance"[Title/Abstract] OR "beta lactam resistance"[Title/Abstract] OR "carbapenem resistance"[Title/Abstract] OR "antibiotic-resistant"[Title/Abstract] OR "multidrug-resistant"[Title/Abstract] OR "beta lactam-resistant"[Title/Abstract] OR "carbapenem-resistant"[Title/Abstract] OR "ESBL"[Title/Abstract])
```

J'ai inclus des études de modélisation sur les bactéries commensales en plus des Enterobacterales, afin de récupérer également des études axées sur les commensaux intestinaux génériques. Je n'ai pas ajouté explicitement des termes de recherche tels que "communauté" ou "population générale" au cas où ils seraient trop restrictifs.

Critères d'inclusion et d'exclusion des études. Les études rapportant un modèle mathématique formalisant la transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques entre hôtes humains dans la communauté sont éligibles. J'ai exclu les études qui se trouvent dans les catégories suivantes :

- **Méthodes différentes** : études ne présentant pas un modèle de transmission mécaniste, mais des modèles statistiques, ou des analyses de séries temporelles ;
- **Population hôte différente** : modèles de transmission ne se concentrant pas sur les humains, mais plutôt sur les animaux, le bétail ou les animaux domestiques ;
- **Bactéries différentes** : modèles de transmission spécifiquement conçus pour des bactéries commensales autres que les Enterobacterales, comme *H. pylori* ou *S. pneumoniae* ;
- **Paramètres différents** : modèles décrivant uniquement la transmission dans les établissements de santé (hôpitaux, établissements de soins de longue durée, maisons de retraite), sans inclure la communauté ;
- **Échelles différentes** : modèles au niveau microscopique (modèles pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques, modèles de population microbienne, modèles intra-hôtes, etc.) ne comprenant pas également la transmission au niveau populationnel.

Extraction des données et analyse qualitative. J'ai d'abord extrait les caractéristiques clés des modèles, notamment : les combinaisons bactérie-antibiotique étudiées, les spécificités de la population hôte (population générale, groupes à risque), les données utilisées pour les valeurs des paramètres liés à l'utilisation des antibiotiques (pays, région, théorique), et les contextes de transmission étudiés (foyers, communauté, communauté et hôpital). J'ai résumé les hypothèses des modèles concernant la transmission bactérienne, le processus d'infection et les effets de l'exposition aux antibiotiques sur le portage. L'inclusion de mécanismes supplémentaires est également résumée, tels que le coût éventuel de *fitness* associé à la résistance, les voies multiples d'acquisition de la résistance et la structure de la population hôte (**tableau 13**). Enfin, les modèles sont caractérisés en fonction du type de données épidémiologiques sur la résistance aux antibiotiques utilisées (aucune, agrégée ou individuelle) pour effectuer l'estimation des paramètres (**tableau 15**). Dans un deuxième temps, j'ai résumé les principales conclusions de chaque étude. Les articles examinés sont catégorisés en fonction de leurs principaux objectifs scientifiques : (i) analyser l'impact des mécanismes biologiques et/ou populationnels sur la dynamique de la résistance aux antibiotiques ; (ii) identifier les voies d'acquisition et/ou quantifier la transmission ; et (iii) évaluer l'impact des interventions de santé publique sur les tendances de résistance aux antibiotiques.

3. Résultats.

a. Études de modélisation sélectionnées.

La recherche dans PubMed a retourné 192 publications, dont 18 répondent aux critères d'inclusion et sont analysées dans cette revue.(113, 216–218, 235, 244, 257–268) Le diagramme de flux PRISMA associé est présenté dans la **figure 40**.

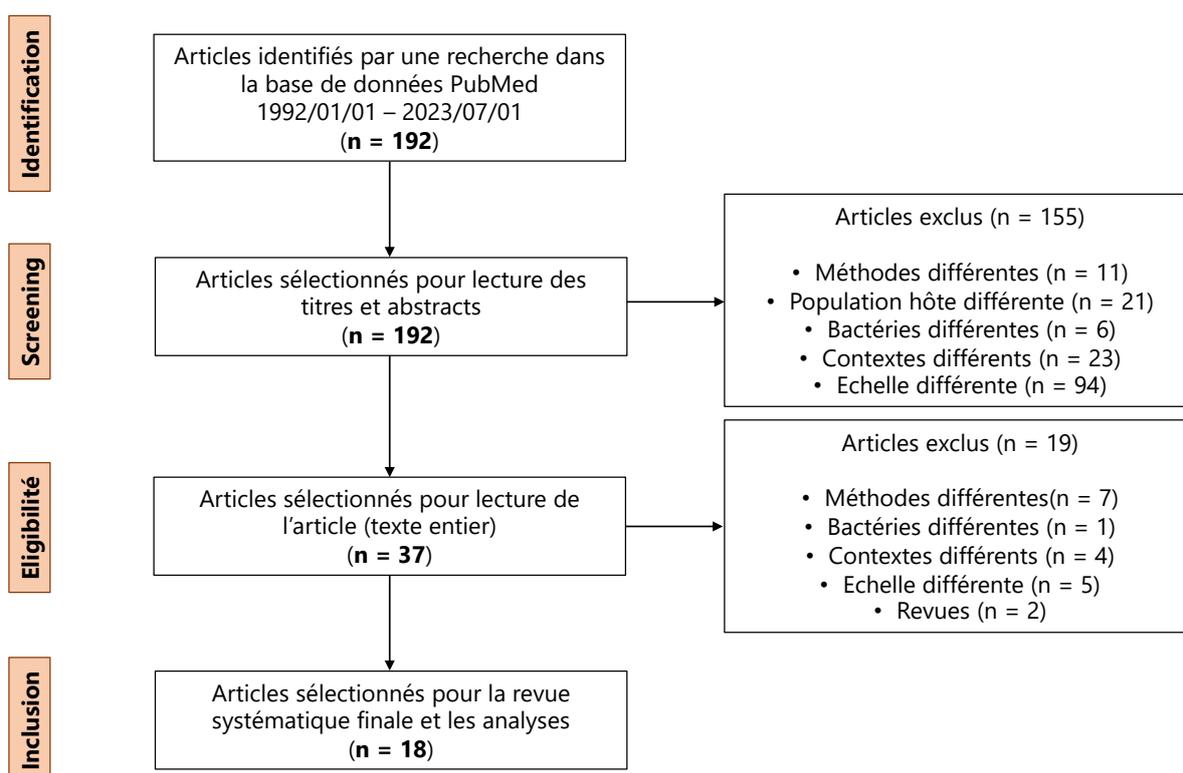


Figure 40. **Diagramme de flux PRISMA.**

Les 18 études de modélisation incluses sont présentées dans le **tableau 13**.

Tableau 13. Synthèse des 18 études de modélisation incluses dans la revue systématique.

Objectifs	Études	Caractéristiques des modèles				Formalisme	Hypothèses biologiques			Autres mécanismes inclus			Données pour l'inférence (Tableau 15)
		Combinaison bactérie-antibiotique *	Population hôte	Données de consommation antibiotique	Contexte **		Transmission	I vs C ***	Impact des antibiotiques	Spécificités de souches R	Acquisition des bactéries	Structure de la population	
1. Impact des mécanismes sur les dynamiques	Austin, 1997	G	Population générale	Théoriques	C	Compartimental déterministe	R-S	-	Émergence de R	Transmission réduite	Inter-humaine + environnementale	-	-
	Eisenberg, 2012	APR-EC	Population générale	Village, Equateur	C	Compartimental déterministe	R	-	Émergence de R	-	Inter-humaine + environnementale	-	-
	Blanquart, 2018	G	Population générale	Théoriques	C	Compartimental déterministe	R-S	-	Clairance de S élevée (avec sensibilités différentes)	Transmission réduite	Inter-humaine	Oui	-
	Davies, 2019	APR-EC FQR-EC	Population générale	Europe	C	Individu-centré stochastique (approximé par compartimental déterministe)	R-S-multi	-	Clairance de S élevée & émergence de R	Transmission réduite	Inter-humaine	-	Agrégées
	Olesen, 2020	G	Population générale	Europe	C	Compartimental déterministe	R-S-multi	-	Clairance de S élevée	Transmission réduite	Inter-humaine	Oui	-
	Godijk, 2022	ESBL-EC	Population générale	Pays-Bas	C + H	Compartimental déterministe	R-S-multi	Oui	Clairance de S élevée & émergence de R	Différents coûts ou bénéfices liés à la résistance	Inter-humaine + environnementale	-	-
2. Quantification des voies d'acquisition	Arcilla, 2017	ESBL-E	Groupes à risques, foyers	-	C	Markov (stochastique)	R	-	Pas d'effets	-	Inter-humaine + environnementale	-	Individuelles
	Haverkate, 2017 (x2)	ESBL-E	Groupes à risques, foyers	-	C	Markov (stochastique) / Compartimental déterministe	R	-	Pas d'effets	-	Inter-humaine + environnementale	- / Oui	Individuelles
	Knight, 2018	ESBL-EC	Population générale	Royaume-Uni	C + H	Compartimental déterministe	R	Oui	Acquisition de R élevée	Risque d'infection réduit	Inter-humaine + environnementale	-	-

3. Évaluations des interventions	Mughini-Gras, 2019	ESBL-EC	Population générale	-	C	Compartmental déterministe	R	-	Pas d'effets	-	Inter-humaine + environnementale	-	-
	Van den Bunt, 2020	ESBL-E	Population générale	-	C	Compartmental déterministe	R	-	Pas d'effets	-	Inter-humaine	-	Individuelles
	Allel, 2022	GN	Population générale	Village, Chili	C + H	Compartmental déterministe	R	Oui	Acquisition de R élevée	-	Inter-humaine + environnementale	-	Agrégées
	Sundqvist, 2010	TrimR-EC	Population générale	Kronoberg, Suède	C	Compartmental déterministe	R-S	-	Clairance de S élevée	Clairance élevée	Inter-humaine	-	Agrégées
	Talaminos, 2016	ESBL-EC	Population générale	Espagne	C + H	Compartmental déterministe + stochastique	R-S	Oui	Risque d'infection par R élevé	-	Inter-humaine	-	-
	MacFadden, 2019	ESBL-EC	Population générale	Suède	C + H	Compartmental déterministe	R-S	-	Clairance de S & acquisition de R élevées	Transmission réduite	Inter-humaine	-	Agrégées
	Kardas-Sloma, 2020	ESBL-EC	Population générale	France	C	Individu-centré stochastique	R	-	Acquisition de R élevée	-	Inter-humaine + environnementale	-	-
	Kachalov, 2021	3GCR-KP CR-KP	Population générale	Europe	C + H	Compartmental déterministe	R-S	Oui	Clairance de S élevée & émergence de R	Transmission réduite	Inter-humaine + environnementale	-	Agrégées
	Salazar-Vizcaya, 2022	ESBL-KP	Population générale	Suisse	C + H	Compartmental déterministe	R	Oui	Acquisition de R élevée	-	Inter-humaine + environnementale	-	Agrégées

- : non inclus dans le modèle

* **G** : bactéries génériques ; **GN** : bactéries à Gram négatif ; **EC** : *E. coli* ; **KP** : *K. pneumoniae* ; **ESBL** : bactéries productrices de β -lactamases à spectre étendue (BLSE) ; **TrimR** : résistance aux triméthoprimes ; **3GCR** : résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération ; **CR** : résistance aux carbapénèmes ; **APR** : résistance aux aminopénicillines ; **FQR** : résistance aux fluoroquinolones

** **C** : communauté ; **H** : hôpital

*** **I vs C** : infection versus portage ; **S** : bactéries sensibles ; **R** : bactéries résistantes

b. Caractéristiques des modèles.

Les études de modélisation incluses décrivent principalement la transmission d'*E. coli* (9/18, **tableau 13**). Les autres modèles traitent de la transmission de bactéries commensales génériques (3/18), d'Enterobacterales génériques (3/18), de *K. pneumoniae* (2/18) ou de bactéries à Gram négatif génériques (1/18). La production de BLSE est le mécanisme de résistance aux antibiotiques le plus fréquemment modélisé (10/18), tandis qu'un seul modèle se concentre sur la résistance aux carbapénèmes, chez *K. pneumoniae* (1/18).⁽²⁵⁸⁾ La population hôte est principalement représentative de la population humaine générale. Deux études se concentrent spécifiquement sur des groupes à risques au sein des foyers : les individus de retour de voyages et les patients sortis d'hospitalisation.^(218, 244) En ce qui concerne l'utilisation d'antibiotiques, dix études ont explicitement utilisé des valeurs de paramètres obtenues dans des pays à revenu élevé, deux études se sont concentrées sur des villages à faibles revenus en Amérique du Sud (Équateur et Chili),^(262, 268) tandis que deux études ont utilisé des paramètres théoriques, et les quatre restantes n'ont pas spécifié de paramètres d'utilisation des antibiotiques.

c. Hypothèses biologiques prises en compte.

Transmission bactérienne inter-humaine. La transmission inter-humaine d'Enterobacterales résistantes aux antibiotiques est modélisée de trois manières différentes dans les études incluses (**figure 41A**) : (i) modèles formalisant uniquement la transmission des souches résistantes ("modèle R"); (ii) modèles formalisant la transmission des souches sensibles ou résistantes ("modèle R-S"); et (iii) modèles se concentrant sur la transmission des souches sensibles ou résistantes et autorisant le portage simple ou multiple de ces souches ("modèle R-S-multi").

Infection bactérienne. Alors que six modèles différencient entre le portage asymptomatique et l'infection symptomatique ("modèle portage et infection"), la plupart des modèles (14/18) ne le font pas ("modèle infection") (**figure 41B**). Bien que le portage soit précurseur à de nombreuses infections, son exclusion de la plupart des études de modélisation vient

probablement d'un manque de données épidémiologiques robustes décrivant le portage asymptomatique d'Enterobacterales résistantes aux antibiotiques dans les populations saines.

Sélection de la résistance par les antibiotiques. La plupart des modèles supposent que l'exposition aux antibiotiques exerce une pression de sélection favorisant les bactéries résistantes aux antibiotiques ($n = 14$). Cela est modélisé selon trois mécanismes distincts (**figure 41**) :

- **Clairance des souches sensibles** : l'élimination efficace des bactéries sensibles par rapport à l'absence ou à l'élimination moins efficace des bactéries résistantes, conférant à ces dernières un avantage relatif de transmission ;
- **Acquisition de souches résistantes** : une probabilité accrue d'acquisition de bactéries résistantes chez les individus exposés aux antibiotiques, par exemple en raison de la perte de la protection à la colonisation suite à la dysbiose du microbiote ;
- **Émergence de souches résistantes** : une probabilité accrue que les populations commensales des bactéries sensibles deviennent résistantes après exposition aux antibiotiques, soit par le fait que les antibiotiques favorisent le transfert horizontal de gènes de résistance, ou soit par le fait que les antibiotiques tuent les bactéries commensales sensibles, favorisant la survie et la croissance des bactéries résistantes initialement présentes chez l'hôte en quantités indétectables, un phénomène d'acquisition endogène de la résistance.

L'utilisation d'antibiotiques est formalisée soit explicitement, c'est-à-dire en considérant des compartiments distincts pour les individus traités et non traités, soit à travers des coefficients multiplicatifs augmentant les taux avec lesquels les souches sensibles sont éliminées ou les souches résistantes sont acquises.

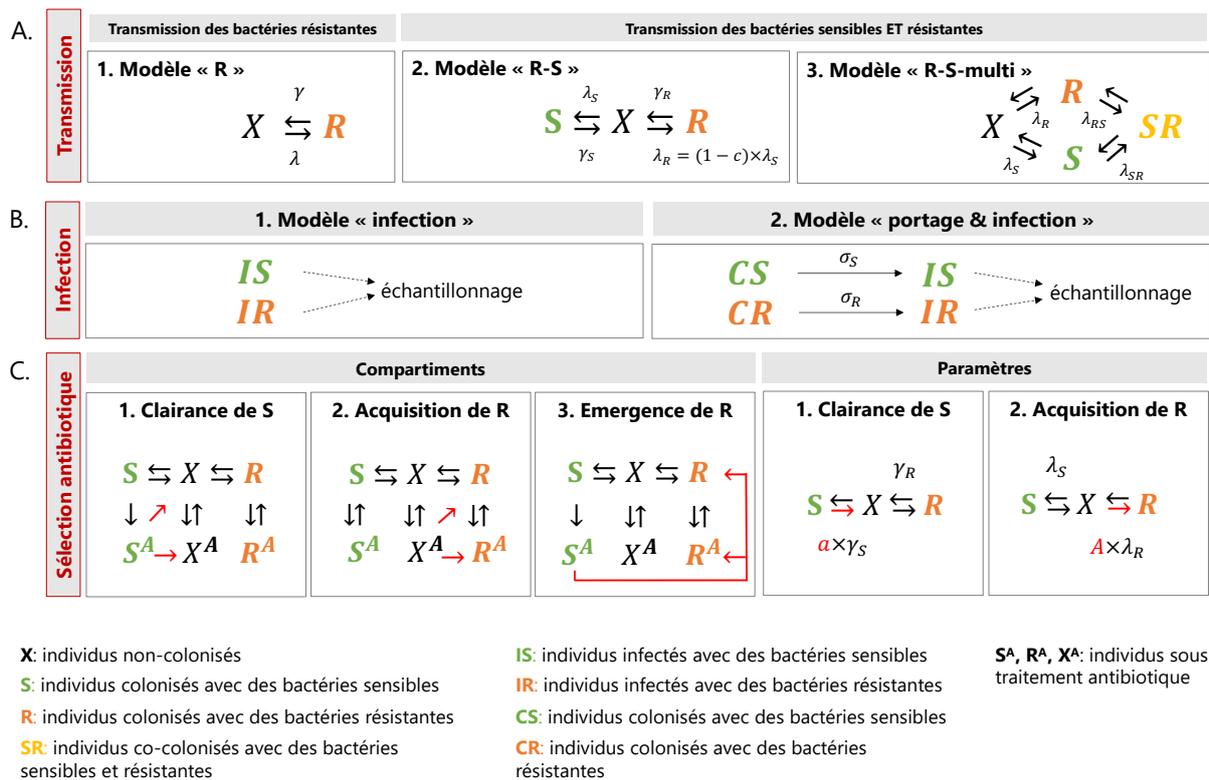


Figure 41. **Hypothèses des modèles mathématiques concernant la transmission bactérienne inter-humaine, le portage et l'infection bactériens, et les impacts de l'utilisation d'antibiotiques sur la sélection de la résistance.**

(A) **Transmission.** Trois mécanismes considérés pour la transmission bactérienne entre les humains : transmission des souches résistantes uniquement (1, "R") ; transmission des souches sensibles et résistantes (2, "R-S") ; et transmission des souches sensibles et résistantes avec des compartiments de portage simple et multiple (3, "R-S-multi"). (B) **Infection.** Deux mécanismes considérés pour le portage et l'infection bactériens : modèle ne considérant que des compartiments d'infection (1, "infection") ; et modèle tenant compte à la fois des compartiments de portage et d'infection, en utilisant un taux de progression vers la maladie entre les deux (2, "portage & infection") - dans les deux cas, l'échantillonnage est souvent effectué sur les souches en infection. (C) **Sélection de la résistance par les antibiotiques.** Trois mécanismes considérés pour l'impact sélectif de l'utilisation d'antibiotiques sur la résistance, en utilisant différents formalismes de modèles compartimentaux (1,2,3) ou à l'aide de paramètres (1,2). *Clairance de S* (1) : l'élimination des bactéries sensibles comparé à l'absence d'élimination (ou une élimination plus lente) des bactéries résistantes ; *Acquisition de R* (2) : la probabilité accrue d'acquisition de bactéries résistantes ; et *Émergence de R* (3) : au sein de l'hôte, les populations des bactéries sensibles deviennent résistantes. Ce dernier peut être interprété comme représentant l'acquisition horizontale de gènes de résistance aux

antibiotiques à partir des bactéries commensales, et/ou l'acquisition endogène, c'est-à-dire la croissance des bactéries commensales résistantes sous-dominantes présentes avant l'exposition aux antibiotiques. Il est important de noter que les formalismes présentés ici ne sont pas exhaustifs. (A-B-C) **Description des paramètres.** λ : force de colonisation = $\beta \times R / (S + R) + b$; β : taux de transmission entre humains en [/jour] ou [/porteurs /jour] ; b : taux constant qui capture les transmissions environnementales, en [/jour] ; c : coût de *fitness* associé à la résistance; $1/\gamma$: durée du portage ($1/\gamma_S$ et $1/\gamma_R$ si les bactéries sensibles et résistantes ont des durées de portage différentes) en [jour] ; σ_S, σ_R : taux de progression vers la maladie en [/porteurs/jour] ; a : facteur multiplicatif pour augmenter l'élimination des bactéries sensibles lorsque les individus utilisent des antibiotiques ($a > 1$) ; A : facteur multiplicatif pour augmenter l'acquisition des bactéries résistantes lorsque les individus utilisent des antibiotiques ($A > 1$).

d. Principaux résultats des études.

Les 18 études de modélisation incluses sont classées en fonction de leurs principaux objectifs scientifiques (**tableau 13**). Les objectifs comprennent l'analyse de l'impact des mécanismes biologiques et/ou populationnels sur la dynamique de la résistance aux antibiotiques ; l'identification et la quantification des voies de transmission ; et l'évaluation de l'impact des interventions de santé publique sur les tendances de résistance aux antibiotiques.

Analyse de l'impact des mécanismes biologiques et/ou populationnels sur la dynamique de la résistance aux antibiotiques.

Six études de modélisation visent à analyser comment les mécanismes biologiques ou populationnels, tels que la dynamique intra-hôte et la structure de la population hôte, impactent la dynamique de transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques en communauté (**tableau 13**). (216, 217, 235, 262, 263, 266) Cinq de ces six études utilisent les structures de modèles "R-S" ou "R-S-multi".

Quelques-unes de ces études formalisent des mécanismes intra-hôte pour étudier leur impact sur la dynamique populationnelle de la résistance aux antibiotiques. Austin et collègues explorent les dynamiques de transmission de la colonisation par des bactéries génériques commensales exposées à des antibiotiques, utilisés ici dans le traitement d'infections par d'autres bactéries pathogènes. (266) Ils montrent que les coûts de *fitness* associés à la résistance

dans la transmission bactérienne pourraient expliquer la coexistence des souches sensibles et résistantes de bactéries commensales dans le microbiote intestinal en présence d'antibiotiques. Dans cette étude, des valeurs élevées de coûts de *fitness* sont considérées, supposant que les souches résistantes aux antibiotiques sont 50% moins transmissibles que les souches sensibles ($c = 0,50$ avec le paramètre c comme défini dans la **figure 41A**). Plus tard, Davies et collègues formalisent explicitement le rôle de la compétition entre souches à l'intérieur de l'hôte, en introduisant plusieurs sous-compartiments de portage de souches résistantes aux antibiotiques et une croissance intra-hôte différenciée entre souches résistantes et sensibles.(217) L'inclusion de tels mécanismes de compétition intra-hôte permet de reproduire avec succès les taux de résistance aux aminopénicillines et fluoroquinolones estimés chez *E. coli* pour un large spectre de valeurs de taux d'utilisation d'antibiotiques parmi les pays européens. Cela permet notamment une coexistence des souches sensibles et résistantes plus flexible que le modèle de portage multiple couramment utilisé ("modèle R-S-multi" défini dans la **figure 41A**). Dans cette étude, ils estiment des coûts de *fitness* associés à la résistance plus bas ($c < 0,20$ pour les deux résistances chez *E. coli*). Un modèle a également formalisé l'acquisition plasmidique de la production de BLSE chez *E. coli*.(263)

D'autres études de modélisation évaluent si la structure de la population hôte peut avoir un impact et expliquer les dynamiques de résistance aux antibiotiques au niveau de la population. Une structure de population implique de considérer que différents groupes d'hôtes sont caractérisés par des taux d'utilisation d'antibiotiques et une connectivité inter-groupes distincts. Ces études explorent différentes structures, y compris les régions géographiques (235) – où un phénomène de *spillover* spatial conduit à des corrélations faibles entre consommation d'antibiotiques et résistance – ou les classes d'âge.(216) Dans l'ensemble, la considération de populations hautement structurées permet la coexistence de bactéries sensibles et résistantes aux antibiotiques pour des taux d'utilisation d'antibiotiques variables. Une autre étude analysant des données de l'Équateur montre que la persistance d'*E. coli* résistantes aux antibiotiques dans des communautés interconnectées via des voyages peut s'expliquer soit par une forte consommation d'antibiotiques, soit par une forte interconnexion.(262)

Identification des voies d'acquisition et quantification de la transmission.

Six études utilisent des modèles pour caractériser les voies d'acquisition et/ou quantifier les paramètres de transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques en communauté. Toutes ces études utilisent la structure du modèle "R", ne considérant que la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques (**tableau 13**).

Knight et collègues et Allel et collègues explorent la contribution relative de la communauté par rapport aux hôpitaux dans la transmission globale de la résistance aux antibiotiques.(267, 268) Leurs résultats suggèrent tous deux que les individus de la population générale acquièrent principalement des *E. coli* résistantes ou d'autres bactéries à Gram négatif dans la communauté, malgré des niveaux plus élevés d'utilisation d'antibiotiques et de transmission à l'hôpital. Dans la communauté, plusieurs voies d'acquisition sont étudiées dans l'étude de Mughini-Gras et collègues, telles que les transmissions humaines, alimentaires, environnementales, agricoles et via les animaux de compagnie.(113) En utilisant un modèle d'attribution de source, ils estiment que 60 % du portage communautaire d'Enterobacterales productrices de BLSE provient de la transmission inter-humaine. Néanmoins, les auteurs estiment également que, bien qu'elles ne représentent pas les principaux événements d'acquisition, les contributions provenant des sources non humaines sont nécessaires pour maintenir les niveaux observés de colonisation dans la communauté.(113)

Dans trois études, l'ajustement du modèle aux données individuelles de portage de résistance aux antibiotiques fournit des estimations de paramètres pour le taux de transmission et la durée du portage d'Enterobacterales productrices de BLSE.(218, 244, 264) Les résultats dépendent fortement de la population considérée. Dans les foyers, la probabilité de transmission d'un cas index colonisé à d'autres membres du foyer a été estimée à 12% pour un individu de retour de voyage (intervalle de confiance à 95 % 5-18) (244) et 67% pour un patient sorti d'hospitalisation (IC à 95% 38-88).(218) Dans les deux études, le taux estimé de transmission inter-humaine est de l'ordre de 10^{-3} événements par jour, tandis que le taux estimé d'acquisition environnementale est de l'ordre de 10^{-4} événements par jour (**tableau 14**). Une durée médiane de portage plus longue est estimée pour les patients sortis

d'hospitalisation (267 jours, IC à 95% 173-433) et les membres du foyer (111 jours, IC à 95% 56-217) (218) que pour les voyageurs de retour (30 jours, IC à 95% 29-33) (244) (**tableau 14**), expliquant possiblement les différences dans les probabilités de transmission estimées. Dans la population générale, Van Den Bunt et collègues estiment le taux de transmission inter-humaine à 9×10^{-4} événements par individu colonisé par jour (IC à 95% 6×10^{-4} - 10×10^{-4}) (264) (**tableau 14**). En accord avec les estimations de Haverkate et collègues (218), la durée médiane de portage est estimée à 128 jours (IC à 95 % 106-157) (264) (**tableau 14**).

Tableau 14. **Estimations de différents paramètres de transmission et de durée de portage pour les Entérobactéries productrices de BLSE, obtenues à partir de modèles calibrés sur des données individuelles longitudinales de portage de résistance aux antibiotiques.**

Étude	Population	Taux de transmission inter-humaine (Intervalle de confiance à 95%)	Taux de transmission environnementale (IC à 95%)	Durée de portage médiane (IC à 95%)
Arcilla, 2017	Individus de retour de voyages, au sein de foyers	1.3×10^{-3} /individu colonisé/jour (0.5×10^{-3} - 2.4×10^{-3})	7.3×10^{-4} /jour (5.4×10^{-4} - 9×10^{-4})	30 jours (29-33)
Haverkate, 2017 (x2)	Patients sortis d'hospitalisation, au sein de foyers	5.3×10^{-3} /individu colonisé/jour (2.5×10^{-3} - 11×10^{-3})	1.5×10^{-4} /jour (0.2×10^{-4} - 3.9×10^{-4})	267 jours (173 - 433) pour les patients ; 111 jours (56 - 217) pour les membres du foyer
Van den Bunt, 2020	Population générale	9×10^{-4} /individu colonisé/jour (6×10^{-4} - 10×10^{-4})	-	128 jours (106 - 157)

Évaluation de l'impact des interventions au niveau populationnel sur la dynamique de la résistance aux antibiotiques dans la communauté.

Six études évaluent l'efficacité des interventions de santé publique pour réduire les taux de résistance aux antibiotiques chez les Enterobacterales dans la communauté (**tableau 13**). Les interventions comprennent la réduction de l'utilisation d'antibiotiques à l'hôpital, dans la communauté, ou dans les deux contextes,(257–261) le remplacement de molécules

antibiotiques dans la communauté,(265) et la réduction de la transmission interpersonnelle à l'hôpital (258, 259)ou dans la communauté par l'hygiène des mains.(260, 261)

Parmi celles-ci, deux études de modélisation testent l'impact théorique d'interventions axées sur la communauté. Aux niveaux des foyers et de la population, les résultats des modèles suggèrent que l'hygiène des mains est plus efficace que la restriction de l'utilisation d'antibiotiques pour réduire la transmission d'*E. coli* productrices de BLSE.(260, 261) Dans une autre étude, utilisant des données d'une intervention de deux ans en Suède, Sundqvist et collègues analysent l'impact de la substitution du triméthoprimé par d'autres antibiotiques sur les taux de résistance dans les souches d'*E. coli* en infections urinaires.(265) Ils constatent une faible réversibilité de la résistance, tant à partir d'analyses de séries temporelles que d'un modèle mathématique populationnel. Ils estiment également un coût de *fitness* relativement faible associé à la résistance au triméthoprimé ($c = 0,01-0,02$, avec le paramètre c défini dans la **figure 41A**), contribuant probablement à cette faible réversibilité.

Trois modèles combinant la transmission nosocomiale et communautaire sont utilisés pour comparer l'impact des interventions dans ces deux contextes.(257–259) MacFadden et collègues ont ajusté un modèle de transmission aux proportions observées de production de BLSE parmi les *E. coli* au cours du temps en Suède.(257) Ils prédisent qu'une diminution de 20% de l'utilisation d'antibiotiques dans la communauté entraînerait une réduction plus importante de la prévalence des *E. coli* productrices de BLSE à la fois dans la communauté et à l'hôpital par rapport à une même diminution de 20% de l'utilisation d'antibiotiques à l'hôpital. En ce qui concerne *K. pneumoniae*, deux études ajustent leur modèle aux données de surveillance des taux de résistance aux céphalosporines de troisième génération et carbapénèmes au cours du temps dans plusieurs pays européens.(258) Contrairement aux prédictions chez *E. coli*, les résultats de Kachalov et collègues suggèrent que réduire la transmission nosocomiale et la consommation d'antibiotiques à l'hôpital a le plus grand impact sur la prévalence de la résistance chez *K. pneumoniae* dans l'ensemble (hôpital et communauté).(258) Salazar-Vizcaya et collègues prédisent quant à eux qu'une diminution de 50% de la consommation de toutes les classes d'antibiotiques à la fois à l'hôpital et dans la communauté entraînerait une

diminution significative mais faible de la prévalence des *K. pneumoniae* résistantes aux antibiotiques dans les deux environnements.(259) Au contraire, une diminution de 50% du taux de transmission à l'hôpital entraînerait une diminution de la prévalence des *K. pneumoniae* résistantes aux antibiotiques uniquement à l'hôpital.

e. Types de données utilisés pour l'inférence.

Parmi les 18 études examinées, la moitié d'entre elles estime les paramètres du modèle en calibrant les simulations du modèle aux données de résistance aux antibiotiques collectées en population humaine (**tableau 15**). Ces données décrivent soit le portage individuel, soit des cas d'infection agrégés au niveau d'une région ou d'un pays.

Les données sur le portage de résistance aux antibiotiques sont obtenues à partir d'analyses microbiologiques d'échantillons de selles prélevés chez des individus. Selon l'étude, les selles proviennent de volontaires en bonne santé ou de groupes à risque, et sont prélevées à intervalles réguliers (jours ou mois) pour détecter le portage intestinal d'Enterobacterales productrices de BLSE. L'analyse de prélèvements individuels consécutifs fournit des informations temporelles sur la présence ou l'absence des bactéries résistantes aux antibiotiques, qui peuvent ensuite être utilisées pour suivre l'acquisition ou l'élimination bactérienne. Dans trois études, des données longitudinales de portage individuel sont obtenues à partir d'études de cohortes.(218, 244, 264) Ces modèles sont formalisés en utilisant la structure "R", décrivant l'acquisition et la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques uniquement (**tableau 13**). Cela est probablement dû à un manque d'informations sur le portage de bactéries sensibles aux antibiotiques dans les données disponibles, notamment du fait de la méthode d'étalement sur milieu sélectif utilisé dans ces études.

L'autre type de données considéré est constitué de données agrégées de dénombrement d'infections sensibles ou résistantes à un antibiotique particulier, par unité de temps au niveau d'une région ou d'un pays. Ces données proviennent principalement de systèmes de surveillance nationaux, tels que ceux en Suède ou en Suisse,(257, 259) ou au niveau européen.(217, 258) Une étude a utilisé des cas d'infection agrégés issus d'une étude

interventionnelle.(265) Dans ces études, les structures "R-S" ou "R-S-multi" sont généralement choisies, considérant la circulation à la fois des bactéries résistantes et non résistantes dans la population. Cependant, la plupart d'entre elles ne considèrent qu'un stade d'infection, c'est-à-dire sans prendre en compte le portage (**tableau 13**).

Les neuf études restantes n'estiment pas les paramètres de transmission à partir de données, se basant plutôt sur des estimations existantes issues d'études publiées dans la littérature. Dans une étude, les valeurs des paramètres sont spécifiques aux Enterobacterales,(267) tandis que, pour deux autres, des valeurs estimées pour *S. pneumoniae* sont considérées.(216, 235) Bien que ces derniers modèles soient explicitement proposés pour décrire la résistance aux antibiotiques chez des bactéries commensales génériques (labélisées "G" dans le **tableau 13**), les valeurs supposées des coûts de *fitness* associés à la résistance sont dérivées de *S. pneumoniae* et fixées à $c = 0,168$ (235) ou $c = 0,04$ (216).

Tableau 15. **Détails sur les données empiriques utilisées pour l'inférence de paramètres dans les études de modélisation incluses.**

Objectifs	Étude	Données empiriques utilisées pour l'inférence de paramètres				
		Bactérie-antibiotique	Échantillonnage	Échelle de la collecte	Type de données de résistance	Source des données
1. Impact des mécanismes sur les dynamiques	Davies, 2019	<i>E. coli</i> résistantes aux aminopénicillines et fluoroquinolones	Infection Souches invasives (sang et liquide cérébro-spinal)	Pays (données agrégées)	Données de proportion pour 1 année 2015	Surveillance 30 pays ; EARS-Net - ECDC
2. Quantification des voies d' acquisition	Arcilla, 2017	Entérobactéries productrices de BLSE	Portage Échantillons de selles	Individus	Données longitudinales de dénombrement 12 mois de suivi avec 5 points de données, 2012-2013	Étude de cohorte Cohorte prospective, longitudinale, multicentrique de voyageurs et des membres de leur foyer, suivis avant et après voyage ; Pays-Bas.

	Haverkate, 2017 (x2)	Entérobactéries productrices de BLSE	Portage Échantillons de selles	Individus	Données longitudinales de dénombrement 18 mois de suivi avec 5 points de données, 2010-2013	Étude de cohorte Cohorte prospective, longitudinale, multicentrique de patients hospitalisés et des membres de leur foyer, suivis pendant et après hospitalisation ; Pays-Bas.
	Van den Bunt, 2020	Entérobactéries productrices de BLSE	Portage Échantillons de selles	Individus	Données longitudinales de dénombrement 6 mois de suivi avec 3 points de données, 2014-2016	Étude de cohorte Cohorte longitudinale d'individus en communauté sélectionnés à partir d'une étude transversale nationale ; Pays-Bas.
	Allel, 2022	Bactéries à Gram négatif résistantes aux fluoroquinolones, céphalosporines et carbapénèmes	Portage Échantillons de selles	Région (données agrégées)	Données d'incidence annuelles 2018-2019	Étude de cohorte Étude de cohorte longitudinale échantillonnant des foyers au Chili (études MAUCO et MDRGN).
3. Évaluations des interventions	Sundqvist, 2010	<i>E. coli</i> résistantes aux triméthoprimes	Infection Souches urinaires	Région (données agrégées)	Données de proportions mensuelles 1991-2008	Étude interventionnelle Intervention sur 24 mois de 2004 à 2006 ; inclusion de toutes les souches testées par deux hôpitaux ; comté de Kronoberg, Suède.
	MacFadden, 2019	<i>E. coli</i> résistantes aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération	Infection Souches urinaires (communauté) et du sang (hôpital)	Pays (données agrégées)	Données de proportions annuelles 2001-2016	Surveillance Surveillance de la résistance aux antibiotiques dans les milieux hospitaliers et communautaires ; Suède.
	Kachalov, 2021	<i>K. pneumoniae</i> résistantes aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération et aux carbapénèmes	Infection Souches invasives (sang et liquide cérébro-spinal)	Pays (données agrégées)	Données de proportions annuelles 2005-2015	Surveillance 11 pays ; EARS-Net - ECDC
	Salazar-Vizcaya, 2022	<i>K. pneumoniae</i> productrices de BLSE	Infection Souches invasives et non-invasives	Région (données agrégées)	Données de proportions annuelles 2004-2017	Surveillance Collecte routinière de données de patients sur la résistance aux antibiotiques ; données du Valais ; base de données ANRESIS du Centre suisse pour la résistance aux antibiotiques.

4. Discussion.

a. Principaux résultats de la revue systématique.

Dans cette revue systématique, j'ai identifié et analysé 18 études de modélisation mathématique publiées entre 1992 et 2023 décrivant la transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques au sein de la communauté. Globalement, les modèles présentent des variations substantielles dans leur structure, leurs hypothèses et leurs objectifs, mais fournissent néanmoins des perspectives cohérentes en (i) confirmant le rôle significatif de la transmission communautaire dans la prévalence globale des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques, (ii) examinant comment divers mécanismes expliquent les tendances épidémiologiques observées, (iii) fournissant des estimations de paramètres clés spécifiques à ces espèces bactériennes, liés à des processus non observés tels que leur transmission ou leur clairance, et (iv) projetant comment l'efficacité des interventions de santé publique dépend du contexte, de l'espèce bactérienne et du type de résistance étudiés. Malgré des contributions importantes au cours des dernières décennies, j'identifie un manque d'études de modélisation spécifiquement conçues pour les Enterobacterales résistantes aux antibiotiques dans la communauté, probablement lié à une insuffisance de données collectées dans ce contexte.

Alors que la propagation de la résistance aux antibiotiques est fréquemment associée aux hôpitaux, où les taux d'utilisation d'antibiotiques sont élevés et qui sont des réservoirs d'organismes multirésistants, les résultats des études de modélisation examinées soulignent le rôle significatif de la communauté dans la propagation globale des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques.(257, 267, 268) Les données épidémiologiques soutiennent également cette hypothèse, montrant que le portage asymptomatique des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques résulte principalement d'événements d'acquisition fréquents en communauté, du moins pour *E. coli*.(109, 139) Par conséquent, il est probable que la communauté et les hôpitaux jouent tous deux des rôles importants mais distincts dans l'émergence et la dissémination globales de la résistance chez les Enterobacterales. La modélisation de leur transmission au sein et entre ces deux milieux est donc plus que pertinente, et plusieurs des études examinées l'ont fait.(257–260, 263, 267, 268) Cependant,

seules deux études ont utilisé des données détaillées sur les infections résistantes aux antibiotiques spécifiques aux deux environnements.(257, 259) Dans le futur, la collecte de données sur la résistance aux antibiotiques dans la communauté, par l'intermédiaire des médecins généralistes ou des laboratoires microbiologiques en ville, devrait permettre une paramétrisation spécifique des modèles selon le contexte et contribuer ainsi à mieux caractériser la contribution de chaque milieu à la transmission.

La modélisation de la transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques dans la communauté nécessite de prendre en compte l'hétérogénéité dans les risques de transmission, d'acquisition, ou dans les durées de portage. Des études de modélisation ont quantifié les risques élevés de transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques à partir de groupes spécifiques tels que les patients sortis d'hospitalisation ou les nourrissons colonisés vers des membres sains de leur foyer.(218, 261) Des études épidémiologiques montrent que les voyages vers des zones de prévalence élevée, notamment certains pays d'Asie et d'Afrique du Nord, constituent un facteur de risque important pour l'acquisition d'Enterobacterales résistantes aux antibiotiques.(122, 256) Cependant, malgré ce risque élevé d'acquisition, les études de modélisation ainsi que les études épidémiologiques suggèrent que les individus de retour de voyage pourraient être associés à un faible risque de transmission au sein des foyers, probablement en raison d'une courte durée dans le portage de ces souches.(244, 269, 270) Les recherches futures pourraient approfondir le rôle du voyageur dans la propagation locale des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques en communauté : alors que la propagation mondiale rapide de clones multirésistants à haut risque est clairement liée aux voyages,(271) il n'est pas clair dans quelle mesure les mouvements de population contribuent aux dynamiques de transmission une fois qu'un clone s'est établi dans une région donnée. Les modèles en métapopulation sont des outils puissants pour prendre en compte les impacts de cette hétérogénéité démographique et spatiale sur la transmission, et pour évaluer l'impact des interventions de santé publique ciblant des sous-régions ou des sous-populations spécifiques afin de réduire les niveaux globaux de résistance aux antibiotiques.(214) Toutefois, le développement de tels modèles, incorporant de multiples sous-populations et profils de risques, nécessite l'accès à des données épidémiologiques détaillées, y compris des données

sur le portage asymptomatique, l'infection et l'utilisation d'antibiotiques stratifiées par âge, lieu ou d'autres co-variables pertinentes.

Plusieurs des études examinées ne sont pas spécifiques d'une espèce, mais modélisent plutôt la transmission d'Enterobacterales ou de commensaux intestinaux génériques.(216, 235, 266, 268) Deux d'entre elles utilisent des paramètres épidémiologiques précédemment estimés pour *S. pneumoniae*.(216, 235) Cependant, les Enterobacterales et *S. pneumoniae* n'occupent pas la même niche écologique chez l'hôte (principalement l'intestin versus le tractus respiratoire supérieur) et diffèrent dans leurs voies de transmission principales (transmission oro-fécale versus transmission aérienne), leurs mécanismes de résistance (par exemple, les pompes à efflux éliminant les antibiotiques de la cellule dans certaines souches de *S. pneumoniae* résistantes aux macrolides versus la production d'enzymes dégradant les antibiotiques parmi les Enterobacterales productrices de BLSE) ou dans la fraction de la population humaine qui est porteuse saine.(93, 272) De telles spécificités suggèrent que les modèles couramment utilisés pour le pneumocoque ont une pertinence limitée pour l'étude des Enterobacterales. Même au sein des Enterobacterales, une forte hétérogénéité existe entre les espèces : alors que la plupart des individus sont porteurs de *E. coli*, *K. pneumoniae* est porté par moins de 50% de la population générale en bonne santé,(273) et les Enterobacterales non-*E. coli* sont associés à une plus grande transmissibilité que *E. coli*.(106, 274) De plus, la plupart des modèles de pneumocoque estiment des coûts significatifs de *fitness* associés à la résistance, dépendants du sérotype, ce qui entraîne une capacité de transmission réduite des souches résistantes par rapport aux sensibles.(275, 276) Alors qu'il existe des preuves *in vitro* d'un coût de *fitness* associé à la résistance aux antibiotiques significatif chez les Enterobacterales, de telles estimations au niveau épidémiologique sont rares.(83, 277) De tels coûts pourraient également varier non seulement entre *E. coli*, *K. pneumoniae* ou d'autres Enterobacterales, mais aussi en fonction du type de résistance spécifique associé (mutations ou acquisition horizontale de gènes).(38, 278) Améliorer notre connaissance de ce paramètre clé pour différentes espèces et mécanismes de résistance, à partir d'études *in vivo* et épidémiologiques, est nécessaire pour développer des modèles biologiquement pertinents. Cela aidera à reproduire de manière plus cohérente les dynamiques de la résistance aux

antibiotiques et à évaluer plus précisément l'impact attendu des interventions de santé publique sur la résistance aux antibiotiques.

En tant que bactéries commensales, les Enterobacterales prospèrent dans l'environnement écologique complexe du microbiote humain. Dans cet environnement, de nombreux phénomènes écologiques se produisent, tels que des interactions bactériennes (compétition, synergie) ou encore des transferts horizontaux de gènes. Ces phénomènes pourraient influencer l'acquisition et la durée de portage des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques.(279, 280) De plus, l'utilisation d'antibiotiques peut mener à une dysbiose du microbiote. Cette dysbiose peut à la fois réduire la protection à la colonisation conférée normalement par les bactéries commensales contre l'invasion de nouvelles souches potentiellement résistantes aux antibiotiques ou mener à la prolifération de souches commensales résistantes aux antibiotiques préexistantes.(280) Beaucoup d'études incluses dans cette revue ont utilisé des structures de modèles qui supposent implicitement un certain degré d'interaction écologique entre les Enterobacterales et d'autres bactéries commensales. Cependant, la quantification explicite basée sur les données de telles interactions est rare. Une précédente revue a d'ailleurs souligné que l'impact du microbiote et du transfert horizontal de gènes sont, jusqu'à présent, seulement marginalement inclus dans les modèles épidémiologiques populationnels de transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques.(281)

Pour maintenir une transmission soutenue des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques dans la communauté, les modèles examinés soutiennent l'hypothèse que des événements de transmission environnementale sont pertinents, tels que le contact avec des animaux ou de l'eau contaminée, et ce surtout dans des contextes des pays à faible revenu.(113, 262, 268) Cependant, les approches utilisées pour déduire ces voies de transmission dépendent fortement des données utilisées.(282) La conception appropriée de cohortes en communauté où les humains, les animaux et l'environnement pourraient être échantillonnés de manière standardisée, collectant à la fois des données génomiques et épidémiologiques, contribuerait à quantifier l'impact relatif des voies potentielles de transmission environnementale. Des

développements méthodologiques sont également essentiels pour mieux incorporer de telles données génomiques dans les modèles épidémiologiques de transmission.

Cette revue illustre également l'importance d'adapter la structure des modèles à la question scientifique posée et à son contexte spécifique. Les modèles visant à quantifier les voies de transmission utilisent tous la structure "R", tandis que ceux visant à évaluer l'impact de différents mécanismes sur la dynamique de la résistance aux antibiotiques utilisent plutôt les structures "R-S" et "R-S-multi" (**tableau 13**). De tels choix structurels peuvent avoir d'importantes conséquences pour les prédictions du modèle. D'une part, la structure "R-S", qui suppose un coût de *fitness* lié à la résistance, prédit un impact significatif de l'utilisation d'antibiotiques sur l'invasion, la maintenance et la transmission des souches compétitives sensibles et résistantes en population. Une telle modélisation nécessite des connaissances sur le degré de compétition et de co-colonisation de ces souches au sein de la même niche écologique. D'autre part, les modèles utilisant la structure "R" ne prennent pas en compte une telle compétition écologique. Néanmoins, cette structure simplifiée de modèle peut être appropriée dans certains contextes, par exemple lorsque des données sur les bactéries sensibles ne sont pas disponibles et que la sélection de la résistance par les antibiotiques peut être incorporée de manière paramétrique.

Il est important de souligner que l'estimation des paramètres pour caractériser la transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques nécessite l'accès à des données appropriées. Dans cette revue, neuf études ont calibré leur modèle à des données empiriques collectées au sein de populations humaines. Lorsque des données sont utilisées, les métadonnées associées aux souches sont peu détaillées entravant parfois l'identification de la source de l'échantillon (portage ou infection) ou son lieu d'acquisition (hôpital ou communauté). Pourtant, ces informations sont cruciales pour paramétrer correctement les modèles. Dans de nombreux pays, la déclaration des infections à l'hôpital est réalisée de manière routinière, fournissant des données sur la sensibilité aux antibiotiques de souches invasives.(283) En revanche, la surveillance des infections et du portage en communauté est plus difficile à mettre en place, car les tests de sensibilité aux antibiotiques n'y sont pas réalisés de manière routinière.(283)

Cela conduit à une disponibilité limitée de données sur l'épidémiologie des Enterobacterales dans la communauté, en particulier pour le portage. La disponibilité de données robustes sur le portage en communauté, à travers des cohortes ou des études transversales, est essentielle pour mieux informer les modèles et pour davantage démêler le rôle de la colonisation asymptomatique dans la propagation de la résistance.

b. Conclusions.

Notre étude fournit un résumé détaillé des informations épidémiologiques obtenues à travers les études de modélisation publiées jusqu'à récemment sur la transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques en communauté. Je souligne d'abord que le nombre d'études est encore limité par rapport aux études se concentrant sur d'autres espèces bactériennes ou sur la transmission hospitalière.(210, 284) Ensuite, certains développements méthodologiques restent à entreprendre. Les défis futurs incluent, entre autres, l'inclusion plus fine de processus intra-hôte dans les modèles en population, une meilleure intégration des données génomiques et épidémiologiques, et l'exploration des voies de transmission dans une perspective « Une Seule Santé » (**figure 42**). De plus, je préconise une collecte de données sur le portage de la résistance aux antibiotiques en communauté et une normalisation des métadonnées associées aux souches bactériennes cliniques. De telles considérations sont cruciales pour améliorer notre compréhension de l'écologie et de l'épidémiologie des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques. À son tour, cette meilleure compréhension sera essentielle pour soutenir la conception d'interventions efficaces en santé publique (mesures d'hygiène, réductions de prescription d'antibiotiques, traitement des eaux usées, vaccins, etc.) et pour identifier les populations cibles optimales (individus à risque, foyers, communautés, etc.) afin de réduire les taux de résistance aux antibiotiques en communauté.

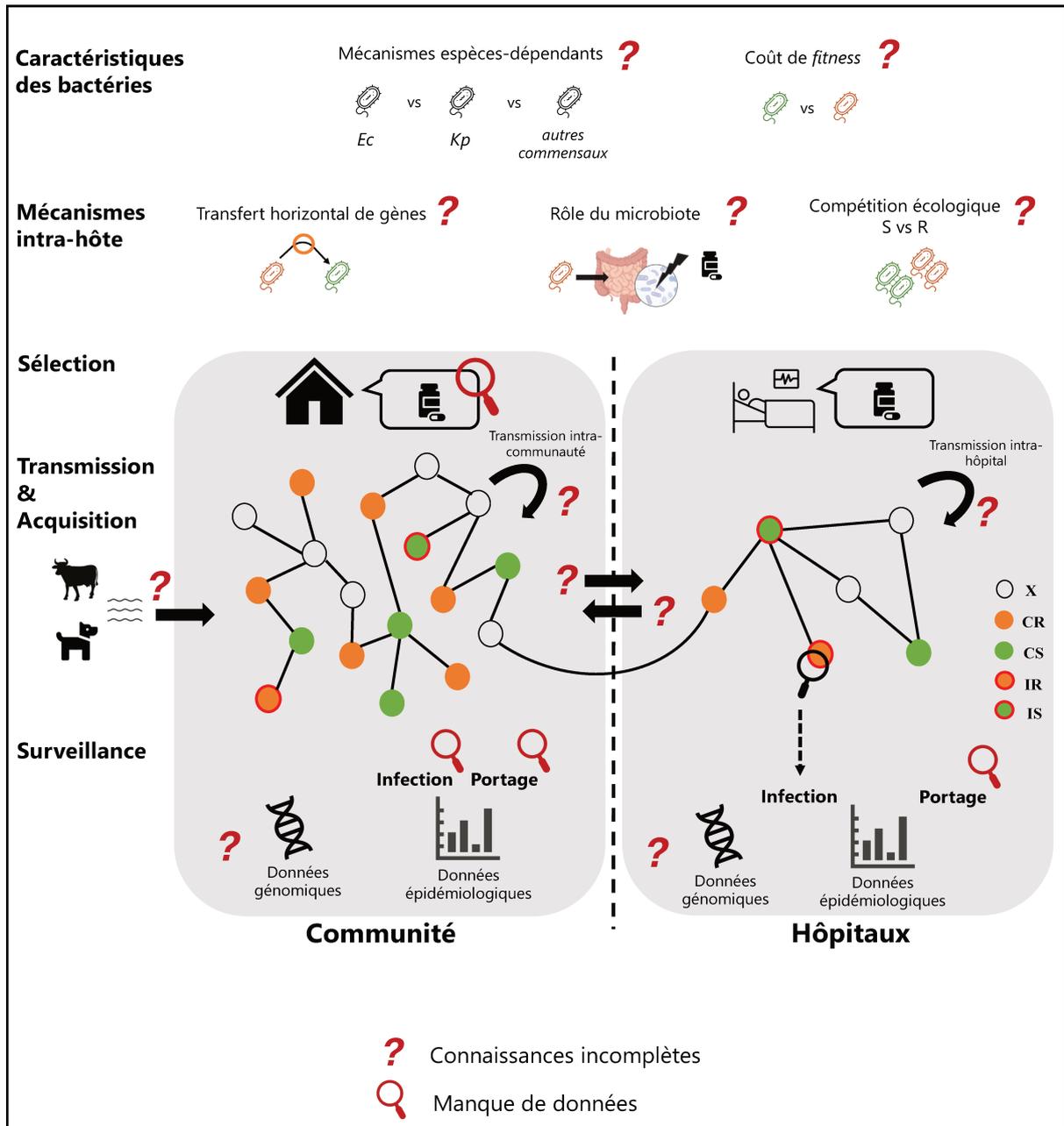


Figure 42. **Cadre conceptuel pour la modélisation de la transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques en population humaine : connaissances et données manquantes.**

Caractéristiques des bactéries. Les caractéristiques bactériennes biologiques et épidémiologiques diffèrent au sein des Enterobacterales et également entre bactéries commensales. Par exemple, *E. coli* et *K. pneumoniae* sont connus pour différer en termes de transmissibilité, de durée de portage et de virulence. Différentes combinaisons bactéries-antibiotiques ont également des mécanismes de résistance spécifiques et des coûts potentiels de *fitness* associés à la résistance. La structure du modèle et sa paramétrisation devraient incorporer de telles connaissances biologiques et hypothèses. **Mécanismes intra-hôtes.** La

plupart des Enterobacterales sont des commensaux intestinaux. Le rôle du microbiote dans la colonisation, l'infection et la transmission devrait être davantage intégré aux modèles, ainsi que le potentiel du transfert horizontal de gènes à accélérer la propagation d'éléments génétiques mobiles conférant de la résistance aux populations bactériennes et, par conséquent, à diffuser la résistance au sein des populations humaines. **Sélection.** L'utilisation hétérogène des antibiotiques entre les populations (communauté vs hôpitaux ; individus âgés vs jeunes ; différentes régions géographiques) pourrait façonner les taux de résistance aux antibiotiques chez les Enterobacterales, et des données plus détaillées sur ces comportements de consommation spécifiques, en particulier dans la communauté, sont nécessaires pour mieux informer les modèles. **Transmission et acquisition.** Des modèles tenant compte de la transmission au sein de populations spécifiques à risque (par exemple, les patients sortis d'hospitalisation) ou via des sources non humaines (par exemple, les animaux de compagnie, la nourriture contaminée) peuvent aider à élucider les voies de transmission en communauté. **Surveillance.** Des données de surveillance de qualité et standardisées provenant de la communauté font défaut, et ce pour différentes espèces bactériennes. De plus, les paramètres de transmission des modèles devraient être informés par des données spécifiquement collectées auprès des Enterobacterales résistantes, tant pour l'infection que pour le portage, et non auprès d'autres bactéries commensales. Des développements méthodologiques sont également nécessaires pour mieux incorporer les données génomiques dans les modèles épidémiologiques à l'échelle de la population. **Bactéries** : Ec : *E. coli* ; Kp : *K. pneumoniae*. **Compartiments** : X : individus non colonisés ; CS : individus colonisés par une souche sensible ; CR : individus colonisés par une souche résistante ; IS : individus infectés par une souche sensible ; IR : individus infectés par une souche résistante.

5. Valorisation du travail de thèse.

Ce travail a fait l'objet d'une publication scientifique et a été soumis auprès d'un journal scientifique international. Le lien vers la publication déposée sur *medRxiv* en janvier 2024 est disponible ici : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.01.15.24301323v1>

CHAPITRE 7.

MODÉLISATION MÉCANISTE SPATIO-TEMPORELLE DE LA DYNAMIQUE DE TRANSMISSION DES *E. COLI* PRODUCTRICES DE BLSE A L'ÉCHELLE MONDIALE.

1. Introduction.

La production de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) par les Entérobactéries est l'une des principales menaces actuelles pour la santé publique.(51) Les BLSE confèrent une résistance à la plupart des pénicillines couramment utilisées, telles que les céphalosporines ou les monobactames, et sont responsables d'un fardeau croissant parmi les infections à *E. coli* notamment.(58) A partir des années 1980, la production de BLSE chez *E. coli* est d'abord documentée parmi les infections nosocomiales puis parmi les infections acquises en communauté.(56) Actuellement, des tendances endémiques d'*E. coli* productrices de BLSE en infections sont observées partout dans le monde, mais avec de grandes variations géographiques. D'après le programme GLASS, les taux de résistance aux céphalosporines de troisième génération (C3G) chez *E. coli* parmi les infections dans le sang en 2020 varient de 5,3% en Norvège à 90% en Côte d'Ivoire.(133) Des études suggèrent que la majorité des souches d'*E. coli* productrices de BLSE responsables d'infections extra-intestinales sont des souches commensales intestinales, préalablement portées de manière saine par leur hôte.(248, 285) La proportion d'individus porteurs sains de *E. coli* productrices de BLSE a augmenté au cours de la dernière décennie, et présente également une forte hétérogénéité observée entre pays. Une méta-analyse regroupant des données de 2003 à 2018 montre que le portage intestinal des *E. coli* productrices de BLSE dans la communauté varie de 6,0% (intervalle de confiance (IC) à 95% : 4,6%-7,5%) en Europe à 27 % (IC 95% : 2,9%-51,3%) en Asie du Sud-Est.(248)

Actuellement, les facteurs à l'origine de la forte hétérogénéité dans les prévalences des *E. coli* productrices de BLSE au niveau mondial, tant en infection qu'en portage sain, sont encore peu compris. Au cours des dernières décennies, les niveaux ainsi que les dynamiques de consommation des antibiotiques ont fortement différé entre les pays du monde, en particulier

pour les β -lactamines.(149) De plus, des études épidémiologiques ont montré que les voyages dans des zones fortement endémiques, comme l'Asie ou l'Afrique du Nord, sont fréquemment identifiés comme facteur de risque de la colonisation par des Entérobactéries productrices de BLSE.(121, 122, 256, 286) En utilisant les données parcellaires disponibles, les modèles mathématiques de transmission de la résistance aux antibiotiques peuvent aider à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'hétérogénéité des taux de *E. coli* productrices de BLSE en testant la probabilité de différentes hypothèses qui seraient à même de reproduire les tendances observées à l'échelle mondiale. Comme souligné à travers la revue de la littérature du chapitre 6, peu de modèles mathématiques de transmission des *E. coli* productrices de BLSE dans la communauté s'intéressent aux dynamiques mondiales de la résistance aux antibiotiques à la fois en portage sain et en infection.

L'objectif de cette étude est de proposer un modèle de transmission des *E. coli* productrices de BLSE à l'échelle mondiale. Un modèle compartimental déterministe multi-pays de la transmission des *E. coli* résistantes aux antibiotiques commensales et responsables d'infections opportunistes est ainsi développé puis calibré à des données par pays ou régions disponibles dans la base de données ATLAS ou la littérature. Les mécanismes à même de reproduire les tendances observées mondialement sont ensuite évalués via une étude de comparaison de modèles.

2. Matériel et méthodes.

a. Description du modèle général.

Le modèle proposé est composé de trois strates (**figure 43**). Tout d'abord, les mécanismes écologiques spécifiques à la colonisation du microbiote par *E. coli* sont caractérisés. Ensuite, les dynamiques de colonisation par la bactérie *E. coli* au sein d'une grande population humaine homogènement mélangée au sein d'un pays sont formalisées via un système d'équations différentielles ordinaires (modèle dynamique inter-hôtes). Enfin, en utilisant une approche en métapopulation, les pays sont intégrés au sein d'un réseau de mobilité les interconnectant les uns aux autres.

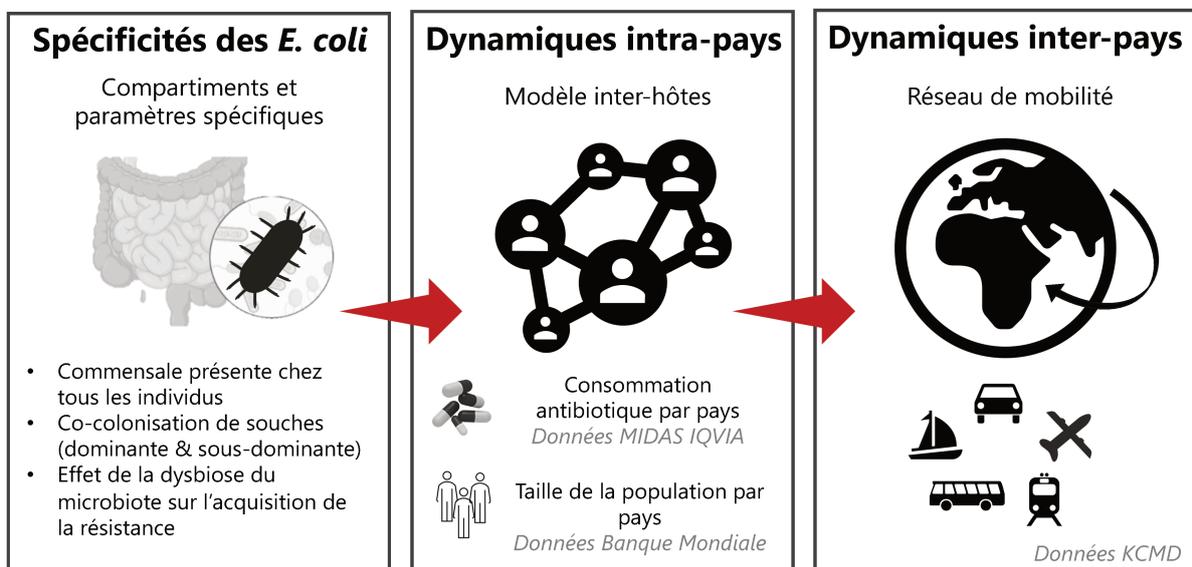


Figure 43. **Les trois strates du modèle.**

De gauche à droite, les spécificités écologiques de la bactérie *E. coli*, formalisées à travers des compartiments et paramètres spécifiques du modèle ; la transmission de la bactérie au sein d'un pays, formalisée à travers un modèle dynamique compartimental de transmission inter-hôtes ; et la transmission de la bactérie entre pays, formalisée par une approche en métapopulation via un réseau de mobilité internationale.

Spécificités écologiques et épidémiologiques des E. coli. Les spécificités de la bactérie *E. coli* dans le modèle sont prises en compte à travers la colonisation, l'acquisition et l'infection.

- **Colonisation.** *E. coli* est une espèce bactérienne commensale de l'intestin, présentes chez plus de 90% de la population humaine.(93) Dans le modèle, je suppose donc que chaque

individu est colonisé par au moins une souche de *E. coli*. Par conséquent, il n'y a pas de compartiment non colonisé. Un individu peut être co-colonisé par différentes souches de *E. coli*, résistantes ou non à un antibiotique. Je suppose que ces souches colonisent le microbiote soit de manière dominante ou soit de manière sous-dominante. S'il y a une infection, je suppose que c'est principalement la souche commensale dominante qui en est à l'origine.

- **Acquisition.** Dans le modèle, je suppose que l'acquisition des *E. coli* résistantes aux antibiotiques se produit par contacts (directs ou indirects) avec des personnes colonisées, reflétant principalement une voie de transmission inter-humaine. Je fais aussi l'hypothèse que la dysbiose du microbiote intestinal causée par l'utilisation d'antibiotiques augmente le risque d'acquisition des souches résistantes aux antibiotiques. En effet, il a été suggéré que la prise d'antibiotique diminue l'effet barrière du microbiote contre la colonisation d'agents pathogènes exogènes et favorise l'acquisition endogène de souches résistantes aux antibiotiques.(102)
- **Infection.** Il est suggéré dans la littérature que la plupart des souches responsables d'infections extra-intestinales par *E. coli* sont également des souches commensales.(285) Dans le modèle, un porteur sain peut déclencher une infection opportuniste extra-intestinale à un taux σ_S pour un porteur de *E. coli* sensible (de manière dominante) et σ_R pour un porteur de *E. coli* résistante aux antibiotiques (de manière dominante). Si un individu est co-colonisé par une souche sensible de manière dominante et une souche résistante de manière sous-dominante, il déclenche une infection par la souche sensible aux antibiotiques à un taux $k \times \sigma_S$ et une infection par la souche résistante à un taux $(1-k) \times \sigma_R$.

Dynamiques intra-pays. Au sein d'un pays, le modèle considère trois états distincts de colonisation. Les individus peuvent ainsi être colonisés uniquement par une souche sensible aux antibiotiques (CS) ; colonisés principalement par une souche sensible, mais également par une souche résistante aux antibiotiques de manière sous-dominante (CSr) ; et colonisés principalement par une souche résistante, mais également par une souche sensible de manière sous-dominante (CsR). L'acquisition d'une bactérie résistante aux antibiotiques de manière

sous-dominante a lieu lors d'un contact avec un individu colonisé (de manière dominante et sous-dominante) à un taux de transmission β (ou β_i pour chaque pays i). La force de cette colonisation est dépendante de la proportion de porteurs de souches résistantes aux antibiotiques (de manière dominante et sous-dominante) dans le pays. La souche résistante aux antibiotiques sous-dominante est éliminée naturellement après une durée moyenne de $1/\gamma$ jours. Les individus peuvent être exposés à des traitements antibiotiques à un taux moyen de $\tau_{i,y}$ qui dépend du pays i et de l'année y . Je suppose que l'exposition aux antibiotiques d'un individu est indépendante de son état de portage des *E. coli*. Dans le modèle, l'exposition aux antibiotiques :

- Dure en moyenne α jours ;
- Augmente le risque d'acquisition de la souche résistante aux antibiotiques par un paramètre ϕ_{ant} ;
- Favorise directement la souche résistante aux antibiotiques en tant que souche dominante dans le microbiote (décrit par le compartiment CsR^A) ;
- Empêche l'infection par la souche sensible aux antibiotiques pour les individus uniquement colonisés par la souche sensible dans le compartiment CS^A ;
- Perturbe le microbiote pendant une période moyenne de α' jours après la fin de l'exposition (dysbiose), favorisant de manière prolongée la souche résistante aux antibiotiques dominante dans le microbiote.

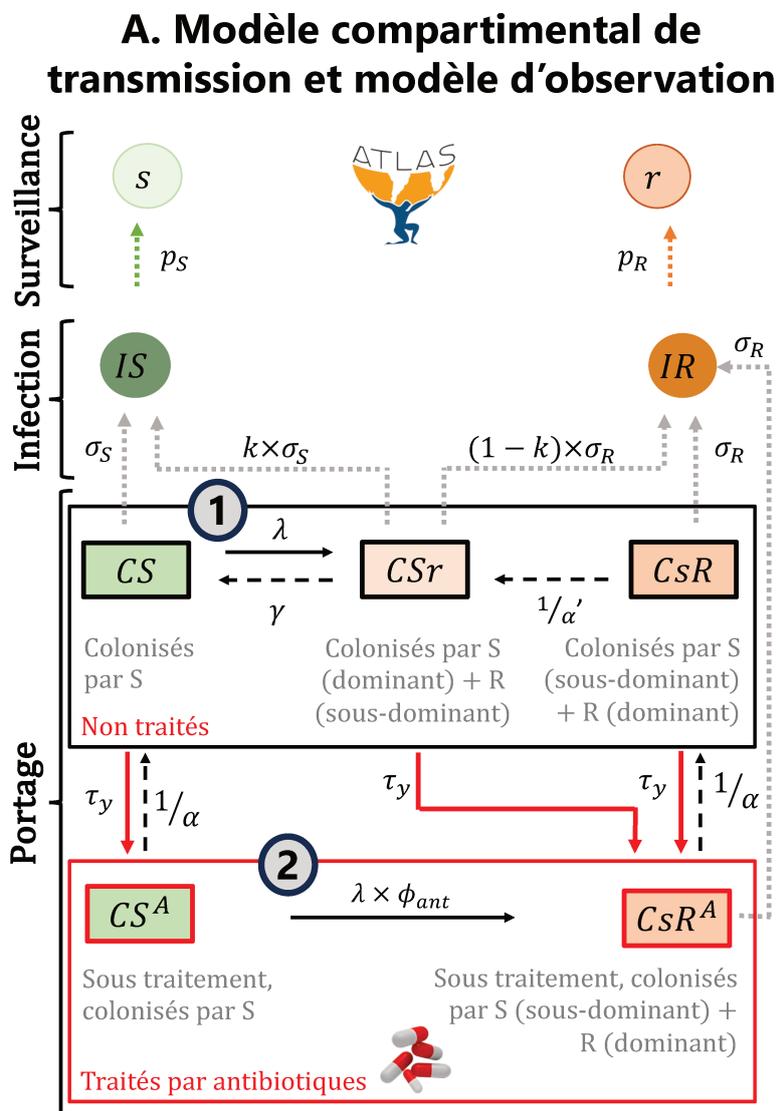
Dynamiques inter-pays. Le réseau de mobilité connectant les pays entre eux est défini comme la proportion de voyageurs d'un pays i voyageant vers les pays j chaque jour d'une année y . Dans le modèle, les hypothèses supposées sur les voyages sont les suivantes :

- Les individus peuvent voyager dans plusieurs pays au cours d'une année y .
- Seuls les individus non colonisés par une souche résistante aux antibiotiques sans exposition aux antibiotiques (CS) voyagent et peuvent être colonisés par des contacts avec des porteurs de souches résistantes (CSr , CsR , CsR^A). Les hypothèses sous-jacentes sont que les individus sous traitement aux antibiotiques ont potentiellement des symptômes infectieux et ne voyagent pas. De plus, les voyageurs des pays à revenu élevé, qui voyagent

le plus, vivent dans des zones à faible endémicité, de sorte que les porteurs de souches résistantes aux antibiotiques peuvent ici être négligés.

- Les individus du pays i voyageant vers une destination j sont mélangés de manière homogène avec les individus du pays j , de sorte que la force de colonisation qui s'applique est celle du pays de destination.

Le schéma du modèle est présenté sur la **figure 44**.



B. Contextes d'acquisition et mobilité

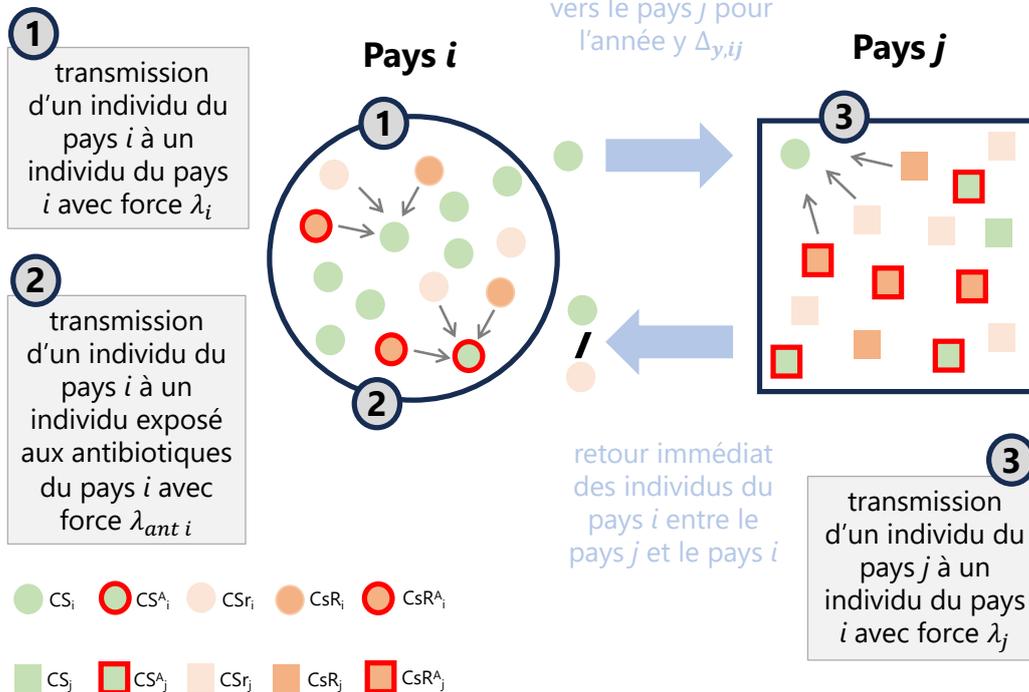


Figure 44. **Description du modèle de transmission des *E. coli* résistantes aux antibiotiques à l'échelle mondiale.**

(A) Modèle compartimental de transmission et modèle d'observation, représentant les dynamiques de colonisation et d'infection des *E. coli* résistantes aux antibiotiques au sein d'un pays. **Compartiments** : CS : individus colonisés par une souche de *E. coli* sensible aux antibiotiques; CSr : individus co-colonisés par une souche sensible dominante et une souche résistante aux antibiotiques sous-dominante ; CsR : individus co-colonisés par une souche sensible sous-dominante et une souche résistante aux antibiotiques dominante ; CS^A : individus exposés aux antibiotiques et colonisés par une souche sensible ; CsR^A : individus exposés aux antibiotiques et co-colonisés par une souche sensible sous-dominante et une souche résistante aux antibiotiques dominante. (B) Trois contextes d'acquisition des *E. coli* résistantes aux antibiotiques : 1. Acquisition d'une souche résistante sous-dominante lors d'une transmission d'un individu du pays i à un individu du pays i avec force λ_i (**sans antibiotiques, intra-pays**). 2. Acquisition d'une souche résistante dominante lors d'une transmission d'un individu du pays i à un individu exposé aux antibiotiques du pays i avec force $\lambda_{ant\ i}$ (**sous antibiotiques, intra-pays**). 3. Acquisition d'une souche résistante sous-dominante lors d'une transmission d'un individu du pays j à un individu du pays i avec force λ_j (**sans antibiotiques, lors d'un voyage**). Voyages $\Delta_{y,ij}$ issus d'une matrice de mobilité Δ

représentant les proportions du nombre annuel de voyageurs du pays i visitant le pays j rapporté sur la population du pays i .

b. Formalisation mathématique.

Équations différentielles ordinaires pour le pays i . La dynamique de transmission des *E. coli* résistantes aux antibiotiques au sein d'un pays donné i est modélisée par un système d'équations différentielles ordinaires. L'implémentation du modèle est réalisée en R (version 4.2.1) à partir du package *odin*.(287)

Notations : Pays i avec $i = 1, \dots, n$ (n = nombre total de pays inclus) ; pays j avec $j = 1, \dots, n$; année y avec $y = 2006, \dots, 2019$.

Individus sans traitement antibiotique :

$$\frac{dCS_i}{dt} = -CS_i \times \left[\sum_{j=1}^n \Delta_{y,ij} \times \lambda_j \right] + CSr_i \times \gamma - CS_i \times \tau_{i,y} + CS^A_i \times \frac{1}{\alpha}$$

$$\frac{dCSr_i}{dt} = CS_i \times \left[\sum_{j=1}^n \Delta_{y,ij} \times \lambda_j \right] - CSr_i \times \gamma - CSr_i \times \tau_{i,y} + CsR_i \times \frac{1}{\alpha'}$$

$$\frac{dCsR_i}{dt} = -CsR_i \times \frac{1}{\alpha'} + CsR^A_i \times \frac{1}{\alpha} - CsR_i \times \tau_{i,y}$$

Individus sous traitement antibiotique :

$$\frac{dCS^A_i}{dt} = -CS^A_i \times \lambda_{ant\ i} + CS_i \times \tau_{i,y} - CS^A_i \times \frac{1}{\alpha}$$

$$\frac{dCsR^A_i}{dt} = CS^A_i \times \lambda_{ant\ i} + CSr_i \times \tau_{i,y} + CsR_i \times \tau_{i,y} - CsR^A_i \times \frac{1}{\alpha}$$

Forces de colonisation :

Force de colonisation j (individus du pays j transmettant aux individus du pays i) :

$$\lambda_j = \frac{(CSr_j + CsR_j + CS^A_j)}{N_j} \times \beta_j$$

Force de colonisation sous traitement antibiotique :

$$\lambda_{ant\ i} = \lambda_{i \rightarrow i} \times \phi_{ant}$$

Matrice de mobilité de dimension n*n, pour l'année y :

$$\Delta_y = \begin{bmatrix} 1 & \dots & \frac{\text{Nombre de voyageurs du pays 1} \rightarrow n}{\text{Nombre d'habitants du pays 1}}/365 \\ \dots & 1 & \dots \\ \frac{\text{Nombre de voyageurs du pays n} \rightarrow 1}{\text{Nombre d'habitants du pays n}}/365 & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

$\Delta_{y,ij}$: la proportion d'individus de i voyageant de i à j chaque jour durant l'année y .

Population totale du pays i : $N_i = CSr_i + CsR_i + CsR^A_i + CS_i + CS^A_i$

La taille de la population pour chaque pays i est maintenue constante.

Critères épidémiologiques du modèle pour le pays i . L'intégration numérique des équations différentielles ordinaires (EDO) décrites ci-dessus permet de calculer à l'équilibre différentes sorties du modèle, pour chaque pays i et chaque année y , sur une période de 14 années (2006-2019). La résolution des EDO par intégration numérique est réalisée via la méthode Isoda, de la fonction *ode* du package *deSolve*.(288) Je décris ici quatre sorties, ou critères épidémiologiques d'intérêt, qui seront étudiées par la suite.

Nombre d'infections dans le pays i , pour une période t à $t+1$ (t en jour) :

Nombre de nouvelles infections par des bactéries sensibles aux antibiotiques :

$$IS(t)_i = \int_t^{t+1} \sigma_{S_i} \times [CS_i + CSr_i \times k] dt$$

Nombre de nouvelles infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques :

$$IR(t)_i = \int_t^{t+1} \sigma_{R_i} \times [CSr_i \times (1 - k) + CsR_i + CsR^A_i] dt$$

$$\text{avec } \sigma_{R_i} = a_i \times \sigma_{S_i}$$

Incidence annuelle pour 100000 habitants des infections totales du pays i :

$$inC_{infection\ i} = \frac{IR_i(365\ \text{jours}) + IS_i(365\ \text{jours})}{N_i} \times 100000$$

Taux ou proportion de résistance aux antibiotiques en infection :

$$RR_{infection\ i} = \frac{IR_i}{IR_i + IS_i} = \frac{IR_i}{I_i}$$

Taux ou proportion de résistance aux antibiotiques en portage :

$$RR_{\text{carriage } i} = \frac{CSr_i + CsR_i + CsR^A_i}{CSr_i + CsR_i + CsR^A_i + CS_i + CSA_i} = \frac{CSr_i + CsR_i + CsR^A_i}{N_i}$$

Modèle stochastique d'observation. Dans l'optique de comparer les sorties du modèle à des données de résistance aux antibiotiques en infection rapportées par des systèmes de surveillance tels que le programme ATLAS, un modèle d'observation est ajouté. Il permet de modéliser de manière pertinente l'imperfection du système de surveillance ainsi que le bruit observé dans les données rapportées. Le nombre d'infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques rapporté par le système de surveillance pour le pays i et l'année y $r_{i,y}$ est modélisé comme suit :

$$r_{i,y} \sim \text{Bin}(IR_{i,y}, \frac{tot_i}{tot_est_i})$$

- $IR_{i,y}$ est le nombre d'infections résistantes aux antibiotiques prédit par le modèle
- tot_i est le nombre total d'infection rapporté par le système de surveillance pour le pays i , cumulé sur toutes les années
- tot_est_i est le nombre total d'infections estimé par pays i , à partir du calcul $tot_est_i = (\text{donnés d'incidence du pays } i \times N_i) / 100000$, cumulé sur toutes les années

c. Paramétrisation du modèle.

Les valeurs des paramètres sont de trois natures : fixées à partir de connaissances issues de la littérature ; fournies par des données ; ou estimées par inférence bayésienne à partir de données empiriques (procédure décrite dans le prochain paragraphe). La notation, l'interprétation, les valeurs et les sources de chaque paramètre du modèle sont résumées dans le **tableau 16**.

Tableau 16. **Interprétation et valeurs des paramètres du modèle.**

Notation	Interprétation	Nature	Valeurs & unités	Source
γ	Taux de clairance pour les <i>E. coli</i> productrices de BLSE.	Fixée	1/120 jour ⁻¹	van den Bunt, 2020 (264)

α	Durée du traitement antibiotique.	Fixée	8 jours	Moyenne basée sur Esposito, 2012 (289)
α'	Durée de dysbiose du microbiote (période transitoire de déséquilibre après exposition antibiotique).	Fixée	60 jours	Palleja, 2018 (290)
k	Proportion d'individus co-colonisés (souche sensible dominante et souche résistante sous-dominante) qui peuvent développer une infection par une souche sensible.	Fixée	0,80	-
$\tau_{y,i}$	Taux d'exposition antibiotique individuel par année y et pays i .	Fournies par des données	jour ⁻¹	Données issues de MIDAS IQVIA (144)
Δ_y	Matrice de mobilité pour l'année y représentant le pourcentage d'habitants du pays i voyageant dans le pays j .	Fournies par des données	%	Données issues de KCMD (291)
N_i	Taille de la population par pays i .	Fournies par des données	Nombre d'habitants.	Données issues de la Banque Mondiale (230)
ϕ_{ant}	Sur-risque de colonisation par les <i>E. coli</i> productrices	Estimée	Valeur initiale (MCMC) : 10	/

	de BLSE pour les individus exposés aux antibiotiques.		Distribution a priori (MCMC) : Uniforme[$\min = 0$; $\max = 50$]	
β_i	Taux de transmission pour les <i>E. coli</i> productrices de BLSE.	Estimée	Valeur initiale (MCMC) : $9 \times 10^{-3} \text{ jour}^{-1}$ Distribution a priori (MCMC) : Uniforme[$\min = 1 \times 10^{-6}$; $\max = 1 \times 10^{-1}$]	/
σ_{S_i}	Taux de progression de portage à infection pour les porteurs de souche de <i>E. coli</i> sensible aux antibiotiques.	Estimée	Valeur initiale (MCMC) : $1,6 \times 10^{-6} \text{ jour}^{-1}$ Distribution a priori (MCMC) : Uniforme[$\min = 1 \times 10^{-6}$; $\max = 2 \times 10^{-6}$]	/
α_i	Ratio du taux de progression portage-infection des souches résistantes aux antibiotiques vs sensibles, tel que : $\sigma_{R_i} = \alpha_i \times \sigma_{S_i}$.	Estimée	Valeur initiale (MCMC) : 20 Distribution a priori (MCMC) : Uniforme[$\min = 0$; $\max = 100$]	/

Données de consommation d'antibiotiques. Les données annuelles de consommation d'antibiotiques sur la période 2006-2019, pour chaque pays sont issues de la base MIDAS IQVIA.(144) L'utilisation d'antibiotiques est rapportée en kilogrammes et représente les molécules vendues à la fois dans les hôpitaux et dans la communauté. J'ai converti ces données en taux de traitement par individu, par jour et par pays. Je considère dans ce modèle que 20 grammes de molécule antibiotique sur 8 jours pour un individu représentent une antibiothérapie standard (moyenne basée sur (292)). Pour la sélection des *E. coli* productrices de BLSE, j'utilise dans le modèle la consommation nationale des β -lactamines, regroupant les pénicillines à large spectre, les monobactames et les céphalosporines.

Données de voyage. La matrice de mobilité est paramétrée à partir des données du *Knowledge Center for Migration and Demography*.(291) Ces données représentent le nombre cumulatif annuel estimé de voyageurs entre deux pays, pour chaque année entre 2011 et 2016. Pour les années non disponibles (2006-2010 et 2017-2019), une extrapolation par régression linéaire

est effectuée. Les tendances linéaires statistiquement significatives sur 2011-2016 sont maintenues. Si aucune tendance n'est observée sur 2011-2016, j'applique une tendance constante.

Données démographiques. La taille de la population est définie par le nombre d'habitants par pays étudié, obtenu à partir des valeurs de la Banque mondiale moyennées sur la période 2006-2019.(230)

d. Source et description des données utilisées pour la calibration des paramètres.

Je calibre ensuite le modèle précédemment décrit à des tendances observées de *E. coli* productrices de BLSE en portage ou en infection dans le sang dans 39 pays du monde, issues de différentes sources de données.

Nombres d'infections par des bactéries sensibles et résistantes aux antibiotiques observées sur la période 2006-2019. Les séries temporelles annuelles sur la période 2006-2019 (14 années) du nombre rapporté d'infections extra-intestinales par des *E. coli* sensibles ou résistantes aux céphalosporines de troisième génération proviennent du système de surveillance ATLAS (chapitre 4). La résistance aux céphalosporines de troisième génération est utilisée comme proxy de la production de BLSE chez *E. coli*. Pour rappel, les souches bactériennes testées dans le programme ATLAS proviennent d'un échantillonnage à l'hôpital, pour des infections acquises à la fois dans la communauté et à l'hôpital. Les infections peu sévères, telles que les infections urinaires, n'impliquent pas nécessairement un passage à l'hôpital et sont donc moins fréquemment capturées par le système de surveillance. Dans ce contexte, je sélectionne uniquement les infections dans le sang, en supposant que du fait de leur sévérité, elles sont plus systématiquement associées à une hospitalisation.

Proportion de résistance aux antibiotiques en portage sur la période 2006-2019. Il n'existe pas de système de surveillance supranationale du portage des *E. coli* productrices de BLSE. Je fais donc le choix ici d'utiliser des données issues de la littérature. A ma connaissance, la méta-

analyse de Bezabih et collègues fournit les estimations les plus récentes et les plus exhaustives du portage fécal des *E. coli* productrices de BLSE chez des volontaires sains, par pays et pour les années 2003 à 2018.(248) Les données rapportées par pays et pour les quelques années disponibles par cette méta-analyse sont utilisées ici.

Incidence des infections dans le sang par la bactérie E. coli observées sur la période 2006-2019.

Il n'existe pas d'estimation globale temporelle de l'incidence des infections dans le sang par *E. coli*. Je fais donc le choix d'utiliser ici encore des données issues de la littérature. Une revue de la littérature m'a permis d'extraire des incidences annuelles des infections à *E. coli* dans le sang (ou bactériémies) pour différentes régions du monde et pour une année. Dans notre analyse, une région du monde est définie pour chaque pays inclus. Les données de la région correspondante sont utilisées comme proxy de l'incidence des infections pour tous les pays de la même région.

e. Inférence et comparaison de modèles pour la calibration des paramètres.

J'utilise une approche d'inférence bayésienne pour estimer les distributions postérieures des paramètres inconnus et calibrer le modèle aux données décrites ci-dessus pour les différents pays. La méthode de Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC) est utilisée, implémentée via l'algorithme de Metropolis-Hastings dans la fonction *modMCMC* du package FME sur le logiciel R.(293)

Comparaison de modèles. Différents modèles, impliquant la calibration de différents paramètres, sont ajustés aux données mondiales précédemment décrites. Ces différents modèles sont ensuite comparés dans l'objectif d'étudier quelles hypothèses mécanistes permettent au mieux d'expliquer les dynamiques et les variations mondiales de *E. coli* productrices de BLSE observées en portage sain et en infection. Pour chaque modèle, une combinaison de paramètres est estimée simultanément. Certains paramètres sont définis globalement sur l'ensemble des pays, et d'autres sont spécifiques à chaque pays. Selon le modèle considéré, le nombre de paramètres estimés varie entre 3 et 118. Les six différents modèles explorés sont présentés dans **le tableau 17**. Le modèle 1 estime une valeur moyenne

parmi tous les pays des paramètres a , β et σ_S , en faisant l'hypothèse qu'il n'y pas de mobilité entre pays (modèle sans voyage). Le modèle 2 estime une valeur moyenne parmi tous les pays des paramètres a , β et σ_S , en faisant cette fois-ci l'hypothèse que les pays sont interconnectés par des flux touristiques (modèle avec voyage). Les prochains modèles considèrent à chaque fois le voyage. Le modèle 3 estime une valeur moyenne parmi tous les pays des paramètres a , β et σ_S , ainsi que du paramètre ϕ_{ant} qui est le sur-risque de colonisation par les *E. coli* productrices de BLSE en présence d'un traitement antibiotique. Puis, le modèle 4 estime une valeur moyenne parmi tous les pays des paramètres β , σ_S , et ϕ_{ant} et estime le paramètre a_i dépendant des pays. Le modèle 5 estime quant à lui un paramètre β_i dépendant des pays. Enfin, le modèle 6 estime un paramètre σ_{S_i} dépendant des pays.

Tableau 17. **Liste des modèles évalués et des paramètres estimés par inférence bayésienne.**

Le tableau décrit pour les six modèles évalués les mécanismes inclus et les hypothèses sur les différents paramètres estimés. Les cases orange symbolisent l'introduction d'un nouveau mécanisme dans le modèle évalué. La croix (x) indique que le voyage est pris en compte, c'est-à-dire que la matrice de mobilité représente le nombre de voyageurs estimés par an et par pays (données KCMD). L'absence de croix indique le rôle du voyage n'est pas pris compte, c'est-à-dire que la matrice de voyage est une matrice nulle (de zéros), avec une diagonale de 1. Pour le paramètre ϕ_{ant} , il est fixé à 1 lorsqu'il n'est pas estimé. Lorsqu'il est estimé, il est toujours indépendant des pays. Pour les autres paramètres, l'estimation est soit pays-indépendante (a , β , et σ_S) soit pays-dépendante (a_i , β_i , et σ_{S_i}). Ici, $n = 39$ (nombre total de pays inclus dans l'analyse). R : bactérie commensale résistante aux antibiotiques. S : bactérie commensale sensible aux antibiotiques.

Mécanismes	Voyage	Paramètres estimés				Nombre de paramètres estimés
		Effet de l'antibiotique sur l'acquisition de R	Ratio de la progression portage-infection R vs S	Taux de transmission de R	Taux d'infection par S	
Modèle 1	-	$\phi_{ant} = 1$	a	β	σ_S	3
Modèle 2	x	$\phi_{ant} = 1$	a	β	σ_S	3
Modèle 3	x	ϕ_{ant}	a	β	σ_S	4
Modèle 4	x	ϕ_{ant}	a_i	β	σ_S	42 (1*n+3)
Modèle 5	x	ϕ_{ant}	a_i	β_i	σ_S	80 (2*n+2)
Modèle 6	x	ϕ_{ant}	a_i	β_i	σ_{S_i}	118 (3*n+1)

Pour chaque modèle évalué, les distributions postérieures des paramètres sont obtenues après 100 000 itérations, en utilisant une période de *burn-in* de 20 000 itérations et en sous-échantillonnant toutes les 250 itérations. Une procédure de Metropolis adaptative est utilisée. La convergence est vérifiée par des inspections visuelles (annexe p 323-337). Des distributions a priori non informatives sont utilisées (présentées dans le **tableau 16**). Le meilleur modèle est sélectionné en fonction de la minimisation du critère d'information de la déviance (DIC), défini

comme $DIC = -4 \times \text{moyenne}(LL) + \text{maximum}(LL)$, avec LL la log-vraisemblance et maximum(LL) le mode de la LL.

Vraisemblance. Les paramètres sont sélectionnés pour maximiser la vraisemblance des infections par les bactéries sensibles et résistantes aux antibiotiques rapportées par pays et par année, ainsi que l'incidence annuelle des infections par pays et les proportions de porteurs sains de bactéries résistantes aux antibiotiques par pays. L'expression de la vraisemblance L est la suivante :

$$\begin{aligned} \mathcal{L}(\text{données}|\text{paramètres}) &= \mathcal{L}(RR_{\text{portage}}) \times \mathcal{L}(inc_{\text{infection}}) \times \mathcal{L}(\text{infections résistantes}) \times \mathcal{L}(\text{infections sensibles}) \\ &= \prod_i \prod_y P(\overline{RR}_{\text{portage } i,y}^{obs} | \overline{RR}_{\text{carriage } i,y}) \times P(inc_{\text{infection } i,y}^{obs} | inc_{\text{infection } i,y}) \\ &\quad \times P(r_{i,y} \text{ tot}_{i,y} | IR_{i,y}) \times P(s_{i,y} \text{ tot}_{i,y} | IS_{i,y}) \end{aligned}$$

Je suppose que le nombre d'infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques rapportées dans ATLAS $r_{i,y}$ par pays i et année y est distribuée selon une loi binomiale, telle que :

$$\begin{aligned} P(\text{données}|\text{paramètres}) &= \prod_i \prod_y P(r_{i,y}, \text{tot}_{i,y} | IR_{i,y}) \\ r_{i,y} &\sim \text{Bin}(IR_{i,y}, \theta_{i,y} = \frac{\text{tot}_{i,y}}{I_{i,y}}) \end{aligned}$$

Je suppose que le nombre d'infections par des bactéries sensibles aux antibiotiques rapportées dans ATLAS $s_{i,y}$ par pays i et année y est distribuée selon une loi binomiale, telle que :

$$\begin{aligned} P(\text{données}|\text{paramètres}) &= \prod_i \prod_y P(s_{i,y}, \text{tot}_{i,y} | IS_{i,y}) \\ s_{i,y} &\sim \text{Bin}(IS_{i,y}, \theta_{i,y} = \frac{\text{tot}_{i,y}}{I_{i,y}}) \end{aligned}$$

Je suppose que les incidences des infections totales dans le sang par *E. coli* issues de la littérature $inc_{\text{infection } i,y}^{obs}$ par région (utilisés pour chaque pays i) et année y sont distribuées selon une loi de Poisson, telles que :

$$P(\text{données}|\text{paramètres}) = \prod_i \prod_y P(\text{inc}_{infection\ i,y}^{obs} | \text{inc}_{infection\ i,y})$$

$$\text{inc}_{infection\ i,y}^{obs} \sim \text{Pois}(\text{inc}_{infection\ i,y})$$

$$\text{Avec} \begin{cases} \text{if } y = \text{année}_{litterature}; \text{inc}_{infection}^{obs} \neq NA \\ \text{if } y \neq \text{année}_{litterature}; \text{inc}_{infection}^{obs} = NA \end{cases}$$

Je suppose que les proportions de porteurs sains de bactéries résistantes aux antibiotiques issues d'une méta-analyse $RR_{portage\ i,y}^{obs}$ par pays i et année y sont distribuées selon une loi normale, telles que :

$$P(\text{données}|\text{paramètres}) = \prod_i \prod_y P(RR_{portage\ i,y}^{obs} | RR_{portage\ i,y})$$

$$RR_{portage\ i,y}^{obs} \sim N(RR_{portage\ i,y}, \text{var})$$

$$\text{Avec} \begin{cases} \text{if } y = \text{année}_{litterature}; RR_{portage}^{obs} \neq NA \\ \text{if } y \neq \text{année}_{litterature}; RR_{portage}^{obs} = NA \end{cases}$$

f. Analyses de sensibilité multivariées.

Enfin, je réalise une analyse de sensibilité multivariée pour quantifier l'impact de l'incertitude autour des paramètres d'entrées du modèle sur le taux de résistance aux antibiotiques en portage par pays pour une année (critère 1) et le nombre d'infections résistantes aux antibiotiques par pays pour une année (critère 2). Je choisis de montrer les résultats pour un unique pays, appelé pays A. Les paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité sont différents pour le critère 1 et le critère 2 (**tableau 18**). L'analyse de sensibilité est réalisée à la fois pour un scénario « endémie », où les critères sont mesurés à l'équilibre à la fin de l'année 1. Elle est également réalisée pour un scénario « émergence », où les critères sont mesurés à la fin de l'année 1 après l'introduction de 1000 porteurs dans le compartiment CSr du pays A au temps $t=0$ jour. Les paramètres sont échantillonnés dans les distributions hypothétiques des paramètres d'entrée (**tableau 18**) en utilisant la méthode du *Latin hypercubic sampling (LHS)*. $N = 200$ combinaisons de paramètres sont générées. Ensuite, le modèle est simulé N fois en utilisant les N combinaisons ; et les critères d'intérêts sont évalués. Les coefficients de

corrélation de rang partiel (*PRCC*) sont ensuite utilisés pour quantifier et classer l'impact de chaque paramètre sur les deux critères choisis (package *epiR* sur le logiciel R).(294)

Tableau 18. **Distributions hypothétiques des paramètres d'entrée du modèle, pour un échantillonnage avec la méthode LHS.**

Exemple de paramètres pour un pays A.

Paramètre	Unités	Critères testés	Distribution hypothétique
$\beta_{i=A}$	Jour ⁻¹	Critères 1 & 2	Normale[moyenne = 0,008 ; écart-type = 0,002]
$\sigma_{S i=A}$	Jour ⁻¹	Critère 2	Normale[moyenne = $1,3 \times 10^{-6}$; écart-type = 4×10^{-7}]
$\alpha_{i=A}$	-	Critère 2	Uniforme[min = 1 ; max = 100]
ϕ_{ant}	-	Critères 1 & 2	Uniforme[min = 2 ; max = 20]
γ	Jour ⁻¹	Critères 1 & 2	Normale[moyenne = 1/120 ; écart-type = 1/800]
α	Jours	Critères 1 & 2	Uniforme[min = 6 ; max = 10]
α'	Jours	Critères 1 & 2	Uniforme[min = 15 ; max = 90]
k	-	Critère 2	Uniforme[min = 0,5 ; max = 1]
$\tau_{y=1, i=A}$	Jour ⁻¹	Critères 1 & 2	Normale[moyenne = données ; écart-type = données/10]
$\Delta_{y=1, i=A \rightarrow j}$	%	Critères 1 & 2	Uniforme[min = 0 ; max = 5×10^{-4}]
$\Delta_{y=1, i \rightarrow j=A}$	%	Critères 1 & 2	Uniforme[min = 0 ; max = 5×10^{-4}]

3. Résultats.

a. Synthèse des données.

Pays inclus. Dans cette étude, j'étudie les données issues de 39 pays. En effet, je réduis le nombre de pays inclus dans l'analyse par rapport au chapitre 5 en sélectionnant uniquement les infections dans le sang dans la base de données ATLAS (de 51 pays à 39 pays). Les pays inclus dans cette étude, ainsi que les régions du monde et les tailles de population (moyennée sur 2006-2019, selon les données de la Banque Mondiale (230)) associés sont listés dans le **tableau 19**.

Tableau 19. **Pays inclus dans l'analyse (n = 39).**

Pays (noms français)	Pays (noms anglais)	Région du monde	Nombre d'habitants (moyenne sur 2006-2019, Banque Mondiale)
Argentine	<i>Argentina</i>	Amériques	41611127
Australie	<i>Australia</i>	Pacifique Ouest	22603338
Autriche	<i>Austria</i>	Europe	8483405
Belgique	<i>Belgium</i>	Europe	10992563
Brésil	<i>Brazil</i>	Amériques	198103180
Canada	<i>Canada</i>	Amériques	34568887
Chili	<i>Chile</i>	Amériques	17377114
Chine	<i>China</i>	Pacifique Ouest	1347845000
Colombie	<i>Colombia</i>	Amériques	45979844
Croatie	<i>Croatia</i>	Europe	4240407
République tchèque	<i>Czech Republic</i>	Europe	10456372
France	<i>France</i>	Europe	65319205
Allemagne	<i>Germany</i>	Europe	81904851
Grèce	<i>Greece</i>	Europe	10945360
Hong Kong	<i>Hong Kong</i>	Pacifique Ouest	7120812
Hongrie	<i>Hungary</i>	Europe	9939024
Inde	<i>India</i>	Asie du Sud-Est	1253967752
Irlande	<i>Ireland</i>	Europe	4563900
Italie	<i>Italy</i>	Europe	59499551
Corée du Sud	<i>Korea, South</i>	Pacifique Ouest	49970506
Koweït	<i>Kuwait</i>	Méditerranée orientale	3234032
Malaisie	<i>Malaysia</i>	Pacifique Ouest	28723524
Mexique	<i>Mexico</i>	Amériques	116281881
Pakistan	<i>Pakistan</i>	Méditerranée orientale	185770110
Philippines	<i>Philippines</i>	Pacifique Ouest	96468760
Pologne	<i>Poland</i>	Europe	38061559
Portugal	<i>Portugal</i>	Europe	10451237
Roumanie	<i>Romania</i>	Europe	20252057
Russie	<i>Russia</i>	Europe	143568422

Arabie saoudite	<i>Saudi Arabia</i>	Méditerranée orientale	28762020
Singapour	<i>Singapore</i>	Pacifique Ouest	5111743
Afrique du Sud	<i>South Africa</i>	Afrique	52641040
Espagne	<i>Spain</i>	Europe	45944154
Suède	<i>Sweden</i>	Europe	9540856
Suisse	<i>Switzerland</i>	Europe	7966387
Thaïlande	<i>Thailand</i>	Asie du Sud-Est	67555395
Turquie	<i>Turkey</i>	Europe	74611235
Royaume-Uni	<i>United Kingdom</i>	Europe	63448690
Etats-Unis	<i>United States</i>	Amériques	311955738

Matrice de mobilité. Des données issues du KCMD sont utilisées dans cette étude pour alimenter la matrice de mobilité Δ du modèle. Ces données sont présentées dans la **figure 45**. La diagonale de cette matrice est un vecteur de taille n et de valeur 1, qui reflète le contact intra-pays où 100% des habitants de chaque pays i « voyagent » dans le pays i . Pour les autres valeurs de la matrice, des clusters de voyage au sein des régions du monde sont observés avec des valeurs plus élevées de proportions du nombre annuel de voyageurs parmi les Amériques (carré en bas à gauche), parmi la Méditerranée orientale, l'Europe (carrée au milieu) et toutes les régions d'Asie (carré en haut à droite).

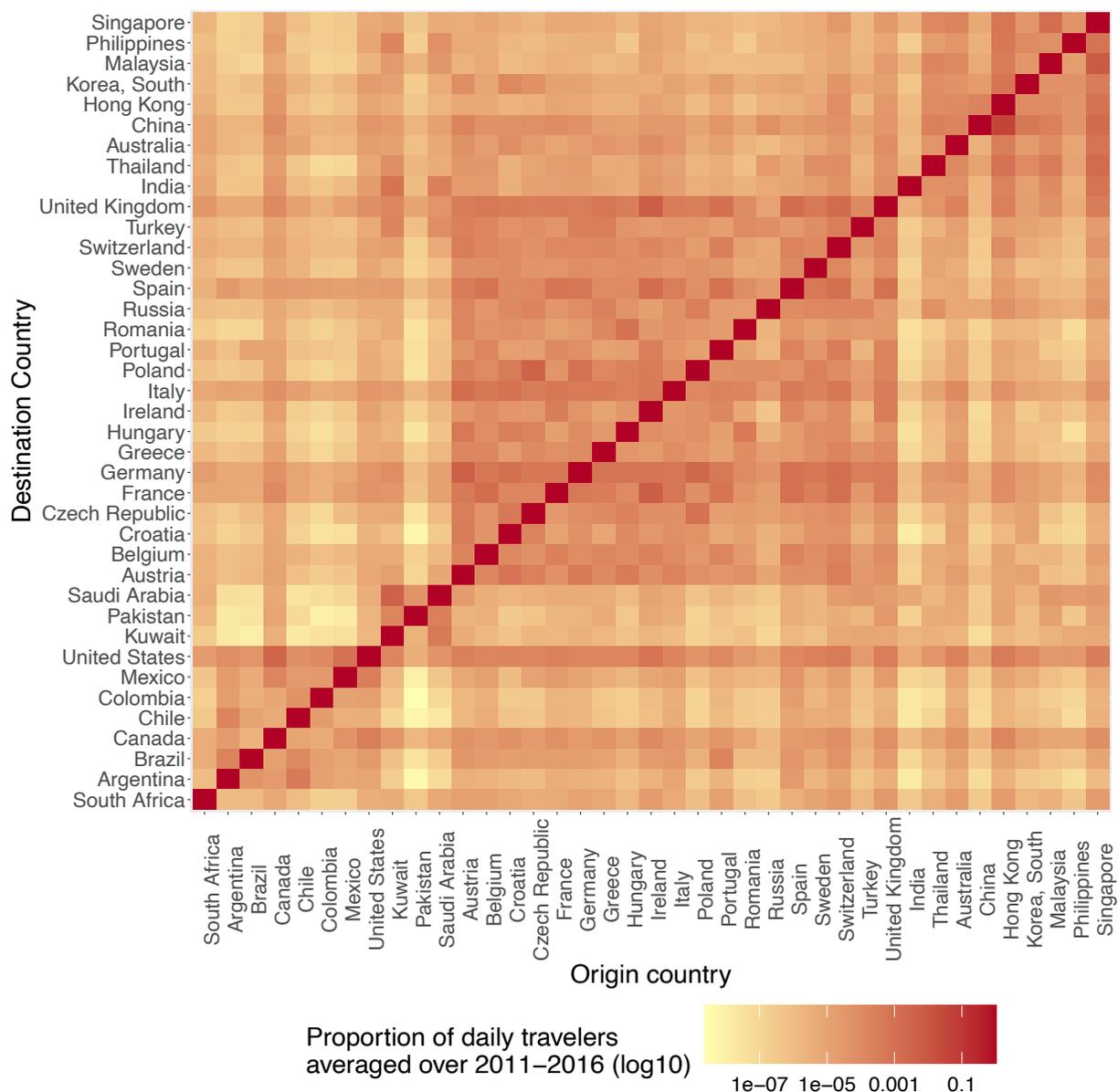


Figure 45. **Matrice de mobilité Δ représentant les proportions du nombre journalier de voyageurs du pays i visitant le pays j rapporté à la population du pays i , moyennées sur les années 2011-2016 à partir des données issues du KCMD.**

Les pays sont ordonnés par régions du monde, en colonnes et en lignes : Afrique ; Amériques ; Méditerranée orientale ; Europe ; Asie du Sud-Est et Pacifique Ouest. Données issues du KCMD.(291)

Consommation d'antibiotiques. Les taux journaliers de consommation de β -lactamines (en traitements individuels par jour) sont issus des données de la base MIDAS IQVIA. En 2006, les taux varient selon les pays, entre $8,3 \times 10^{-5}$ traitements individuels par jour en Chine et 0,00126

traitements individuels par jour en Espagne. Sur la période 2006-2019, la consommation d'antibiotiques est globalement stable ou en augmentation, sauf pour le Mexique qui observe une faible diminution de sa consommation. L'évolution de la consommation d'antibiotiques sur la période 2006-2019 est représentée sur la **figure 46** pour l'ensemble des pays étudiés.

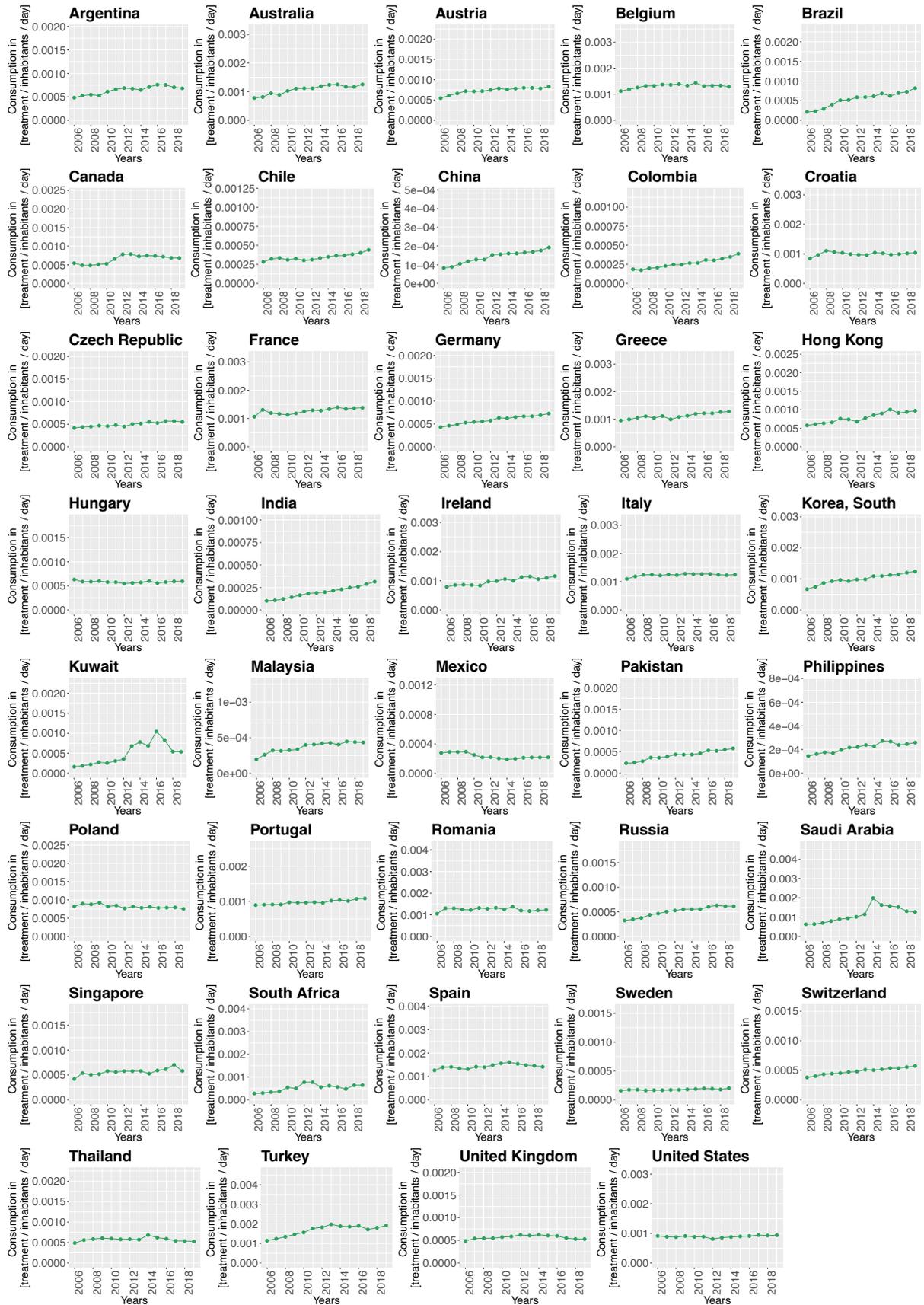


Figure 46. **Évolution des traitements individuels journaliers par β -lactamines (en traitements/habitant/jour) par pays, sur la période 2006-2019 issues de la base de données MIDAS IQVIA.**

Les β -lactamines comprennent les pénicillines à large spectre, les monobactames et les céphalosporines. Données issues de MIDAS IQVIA.(144)

Résistance aux antibiotiques observée en portage. Les données de proportion de la population saine par pays porteuse de *E. coli* productrices de BLSE, extraites de la méta-analyse de Bezabih et collègues, sont présentées dans la **tableau 20**.(248) En moyenne, les auteurs rapportent une prévalence dans le microbiote intestinal des *E. coli* productrices de BLSE de 6% en portage sain pour l'Europe sur la période 2003-2018 ; 9,9% pour les Amériques ; 20,6% pour la région de la Méditerranée orientale ; 21,4% pour l'Afrique ; 24,5% pour le Pacifique Ouest et 27% pour l'Asie du Sud-Est.(248)

Tableau 20. **Proportion de porteurs sain de *E. coli* productrices de BLSE par année et par pays, d'après Bezabih et collègues.**

Données issues d'une méta-analyse par Bezabih, JAC, 2020. (248)

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Argentine							0.194							
Australie			0.019											
Autriche								0.041						
Belgique								0.041						
Brésil							0.194							
Canada				0.017					0.035					
Chili							0.194							
Chine			0.070	0.289			0.585		0.305					
Colombie							0.194							
Croatie								0.104						
République Tchèque								0.041						
France	0.006			0.043		0.061								
Allemagne						0.049		0.068						
Grèce								0.104						
Hong Kong			0.070	0.289			0.585		0.305					
Hongrie									0.023					
Inde	0.191						0.265							
Irlande								0.068						

Italie								0.104						
Corée du Sud									0.183					
Koweït								0.206						
Malaisie								0.465						
Mexique							0.183							
Pakistan								0.206						
Philippines								0.465						
Pologne								0.041						
Portugal		0.027												
Roumanie								0.104						
Russie								0.041						
Arabie saoudite	0.123						0.147							
Singapour											0.233			
Afrique du Sud										0.214				
Espagne	0.037								0.07					
Suède					0.026			0.047			0.129			
Suisse								0.028						
Thaïlande					0.561									
Turquie				0.188										
Royaume-Uni								0.068						
Etats-Unis				0.017						0.035				

Résistance aux antibiotiques observée dans les infections. Les proportions de *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération observées dans les infections dans le sang sont extraites de la base ATLAS. Elles sont représentées par pays, pour la période 2006-2016, dans la **figure 47**. Les taux moyens de résistance aux antibiotiques sont variables entre les pays, mais il n’y a globalement pas d’évolution temporelle durant cette période. Les intervalles de confiance à 95% autour des proportions estimées montrent une grande incertitude du fait du peu de souches échantillonnées dans certains pays.

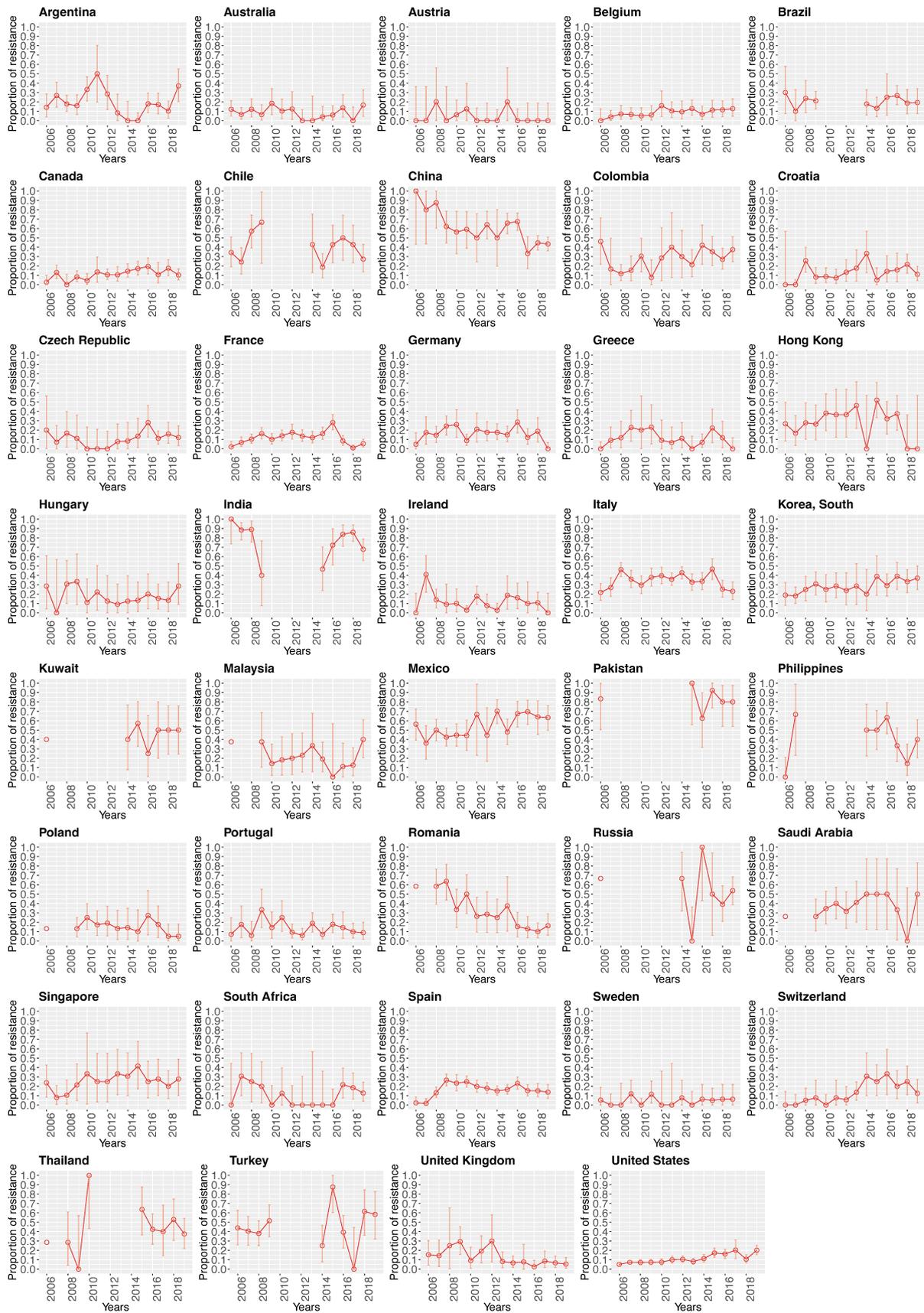


Figure 47. **Proportions par année sur la période 2006-2019 des *E. coli* résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération parmi les bactériémies rapportées par le programme ATLAS.**

Des intervalles de confiance à 95% autour des proportions sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey. Données issues de ATLAS.(136)

Incidence de bactériémies par E. coli. Les incidences des bactériémies à *E. coli* par région du monde, issues de la littérature, sont présentées dans le **tableau 21**. Les incidences annuelles varient de 20 bactériémies à *E. coli* pour 100000 habitants pour la région d'Afrique à 90 bactériémies à *E. coli* pour 100000 habitants pour la région de la Méditerranée orientale.

Tableau 21. **Données d'incidence rapportées dans la littérature pour les bactériémies par *E. coli*, par région du monde.**

	Incidence pour les bactériémies (infections du sang) à <i>E. coli</i>
Asie du Sud-Est	37/100000 habitants/année (Thaïlande, 2010, d'après Rhodes, 2019) (295)
Pacifique Ouest	50/100000 habitants/année (Australie, 2008, d'après Kern, 2020) (296)
Afrique	20/100000 habitants/année (Malawi, 2016, d'après Musicha, 2017) (297)
Méditerranée orientale	90/100000 habitants/année (Israël, 2018, d'après Feldman, 2022) (298)
Amérique	50/100000 habitants/année (Canada, 2016, d'après Holland, 2020) (299)
Europe	60/100000 habitants/année (Angleterre, 2016, d'après Knight, 2018) (267)

b. Résultats de l'inférence.

Les valeurs des estimations des paramètres par modèle, la vraisemblance obtenue et la valeur de DIC correspondante sont rapportées dans le **tableau 22** (valeurs pays dépendantes non détaillées). Tout d'abord, les valeurs estimées pour les paramètres α , β et σ_S ne sont pas significativement différentes entre le modèle 1 (sans voyage) et le modèle 2 (avec voyage). L'inclusion du voyage ne réduit pas la valeur du DIC. Puis dans le modèle 3, la valeur estimée du paramètre ϕ_{ant} est proche de 0, et ne permet pas de quantifier un impact significatif de

l'exposition antibiotique sur l'acquisition des *E. coli* productrices de BLSE. Le modèle 4, à travers l'estimation pays-dépendante du paramètre a_i , est associé à un DIC faiblement réduit. Ici, la valeur du paramètre ϕ_{ant} reste proche de 0, mais la valeur du paramètre β diminue par rapport au modèle 3. Le modèle 5, à travers l'estimation pays-dépendante du paramètre β_i est associé à un DIC considérablement réduit. Finalement, le meilleur modèle au sens de la minimisation du DIC (DIC=4991) est le modèle 6, avec l'estimation simultanée de 118 paramètres.

Tableau 22. **Résultats pour les six modèles évalués : médiane et intervalle de crédibilité à 95% issues des distributions postérieures, vraisemblance et DIC correspondants.**

Première colonne : numéro du modèle et nombre de paramètres estimés.

	Paramètres estimés				Vraisemblance	DIC
	ϕ_{ant}	a	β (jour ⁻¹)	σ_S (jour ⁻¹)		
Sans voyage						
Modèle 1	-	2.76 (2.5, 2.98)	0.01202 (0.01162, 0.01253)	1.36x10⁻⁶ (1.30x10 ⁻⁶ , 1.42x10 ⁻⁶)	-4120.86 (-4126.44, -4120.1)	8244
3						
Avec voyage						
Modèle 2	-	2.74 (2.52, 2.96)	0.01200 (0.01166, 0.01251)	1.36x10⁻⁶ (1.31x10 ⁻⁶ , 1.43x10 ⁻⁶)	-4124.58 (-4128.74, -4123.69)	8252
3						
Modèle 3	0.03 (0.00, 0.20)	2.9 (2.64, 3.13)	0.01188 (0.01152, 0.01236)	1.35x10⁻⁶ (1.3x10 ⁻⁶ , 1.42x10 ⁻⁶)	-4104.03 (-4109.34, -4102.55)	8210
4						
Modèle 4	0.01 (0.00, 0.10)	a_i	0.00957, (0.00954, 0.00961)	1.02x10⁻⁶ (1x10 ⁻⁶ , 1.06x10 ⁻⁶)	-4069.22 (-4076.15, -4066.06)	8145
42						
Modèle 5	3.35 (3.16, 3.52)	a_i	β_i	1.02x10⁻⁶ (1x10 ⁻⁶ , 1.07x10 ⁻⁶)	-2953.25 (-2959.35, -2950.73)	5907
80						
Modèle 6	9.83 (9.78, 9.89)	a_i	β_i	σ_{S_i}	-2497.99 (-2507.67, -2491.54)	4991
118						

La **figure 48** présente une comparaison des variations des différents paramètres estimés selon le modèle évalué. Plus le modèle se complexifie en termes de nombre de paramètres estimés – de 3 (modèle 2) à 118 (modèle 6) paramètres estimés – plus les valeurs estimées de a_i par pays augmentent et les valeurs de β_i par pays diminuent. De plus, la valeur estimée de ϕ_{ant} augmente également.

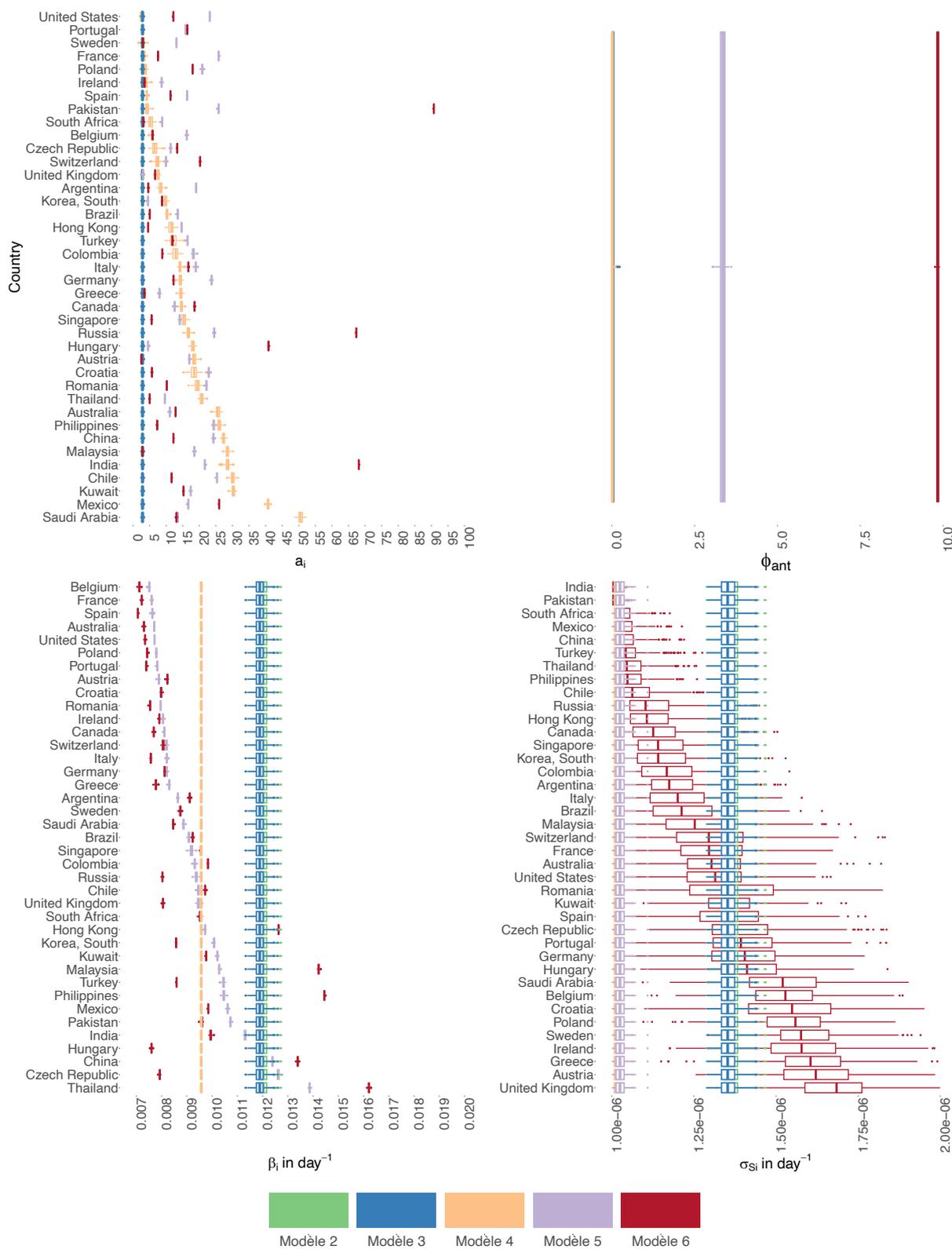


Figure 48. Comparaison des distributions postérieures pour les différents modèles investigués (modèles 2-6).

Les estimations des paramètres du modèle 1 ne sont pas présentées car elles sont similaires aux estimations du modèle 2.

c. Calibration du modèle sélectionné aux données mondiales.

Le modèle sélectionné, par minimisation du DIC, est le modèle 6. Les distributions postérieures obtenues pour les paramètres sont présentées dans la **figure 49**. Le paramètre β_i est le taux de transmission des *E. coli* productrices de BLSE pour le pays i . Les estimations de β_i sont distribuées entre des valeurs médianes allant de 0.00705 (0.00703, 0.00708) jour⁻¹ pour l'Espagne à 0.01621 (0.01616, 0.01627) jour⁻¹ pour la Thaïlande. Le paramètre α_i est le ratio du taux de progression portage-infection des souches résistantes aux antibiotiques comparé aux sensibles pour le pays i , tel que $\sigma_{Ri} = \alpha_i \times \sigma_{Si}$. Les estimations de α_i sont distribuées entre des valeurs médianes allant de 2.5 (2.42, 2.58) pour l'Autriche à 90.74 (90.67, 90.8) pour le Pakistan. Des valeurs aberrantes ($\alpha_i > 30$) sont obtenues pour l'Inde (68.11), le Pakistan (90.74), la Russie (67.36) et la Hongrie (40.86). Le paramètre ϕ_{ant} est le sur-risque de colonisation par les *E. coli* productrices de BLSE pour les individus exposés aux antibiotiques. La valeur médiane estimée de ϕ_{ant} est de 9.83 (9.78, 9.89). Le paramètre σ_{Si} est la probabilité de déclencher une infection pour un porteur de souche de *E. coli* sensibles aux antibiotiques pour le pays i . Les estimations de σ_{Si} sont distribuées entre des valeurs médianes allant de 1.01^{e-06} (1^{e-06}, 1.04^{e-06}) jour⁻¹ pour l'Inde à 1.68^{e-06} (1.4^{e-06}, 1.9^{e-06}) jour⁻¹ pour le Royaume-Uni.

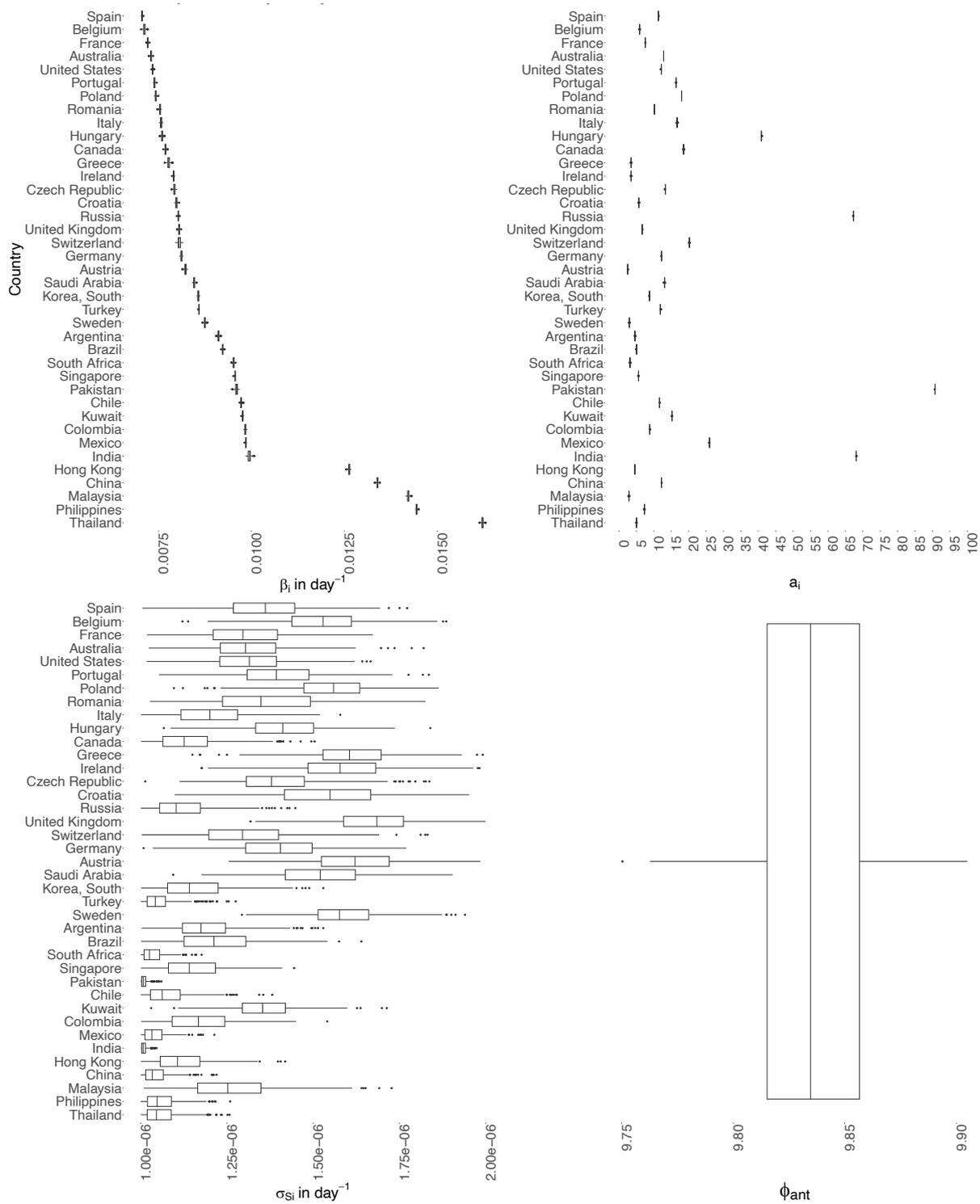


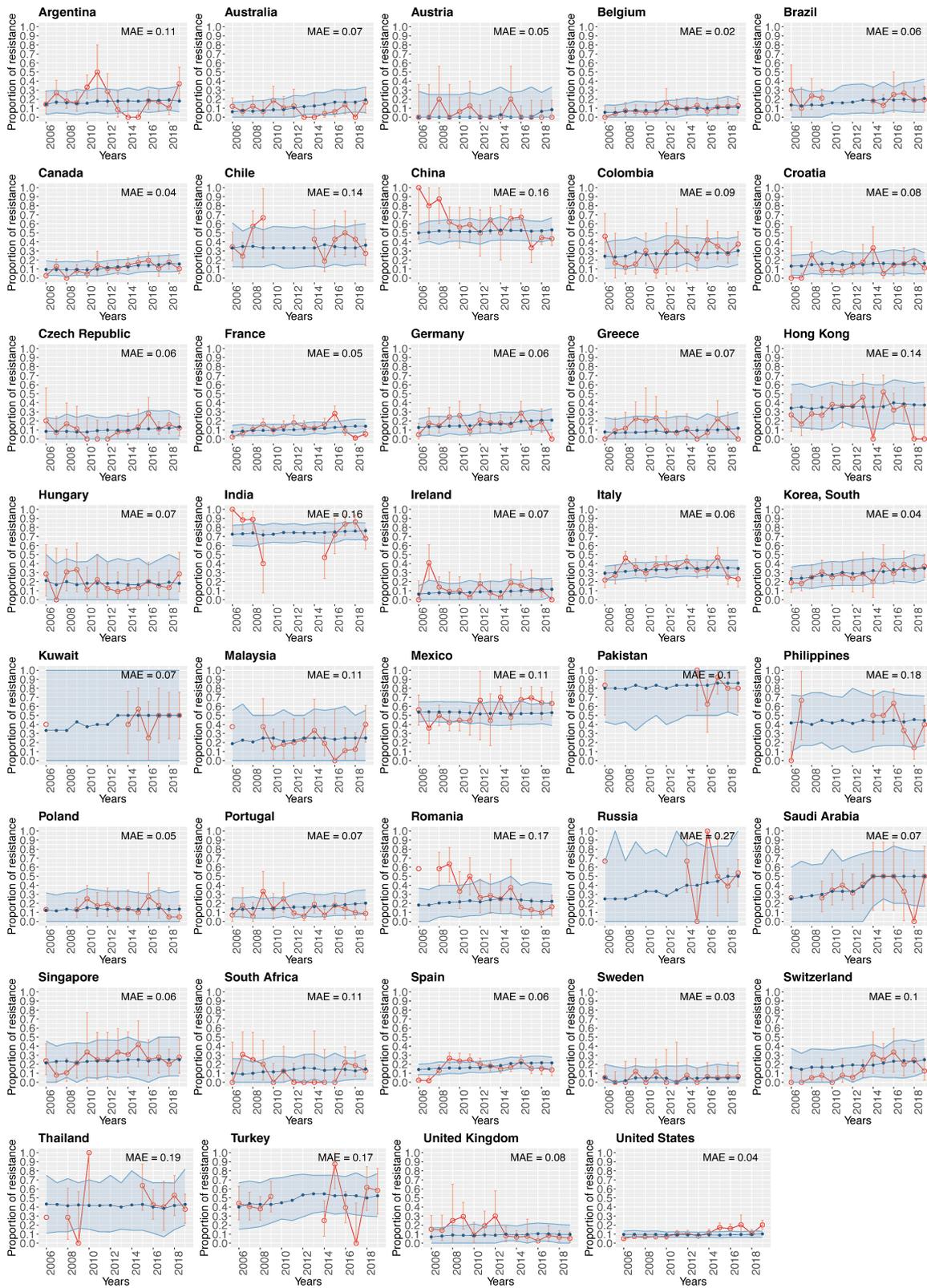
Figure 49. **Distributions postérieures par pays i et par paramètre pour le modèle sélectionné (modèle 6).**

Les paramètres estimés sont β_i , a_i , σ_{S_i} et ϕ_{ant} . Les pays sont ordonnés suivant l'ordre croissant des valeurs de médianes des taux de transmission β_i .

La comparaison des simulations obtenues avec le set de paramètres du modèle 6 aux données en infection issues de la base ATLAS par pays sur la période 2006-2019 sont présentés dans la **figure 50**. Globalement, le modèle reproduit de façon correcte les tendances des taux de *E. coli* productrices de BLSE parmi les infections dans le sang rapportées dans ATLAS, notamment avec des valeurs d'erreurs absolues moyennes (*mean absolute error* MAE) faibles pour la plupart des pays (24/39 pays avec une MAE inférieure à 10% de résistance sur la période 2006-2019). Néanmoins, les simulations ne réussissent pas à reproduire des dynamiques temporelles qui diminuent, comme observées en Chine ou en Roumanie (MAE = 16% et 17% respectivement). Les intervalles de prédiction à 95% autour des trajectoires médianes du modèle (pour 200 simulations) proviennent principalement de l'incertitude issue du modèle d'observation. Les intervalles larges pour certains pays correspondent à des faibles tailles d'échantillon remontées par ATLAS, comme c'est le cas pour le Koweït ou la Russie notamment.

A.

Observation model
ATLAS data from blood



B.

Observation model
ATLAS data from blood

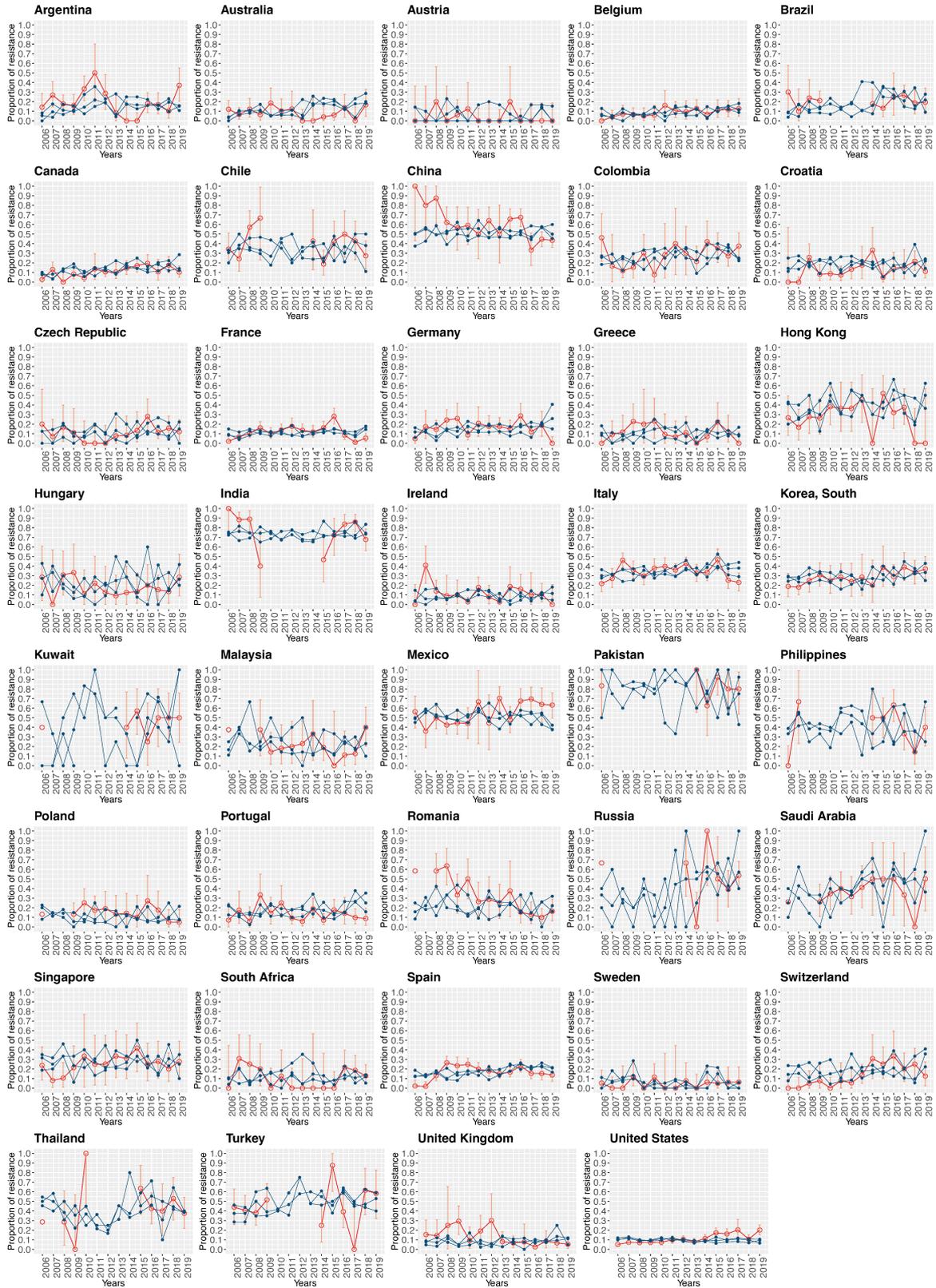


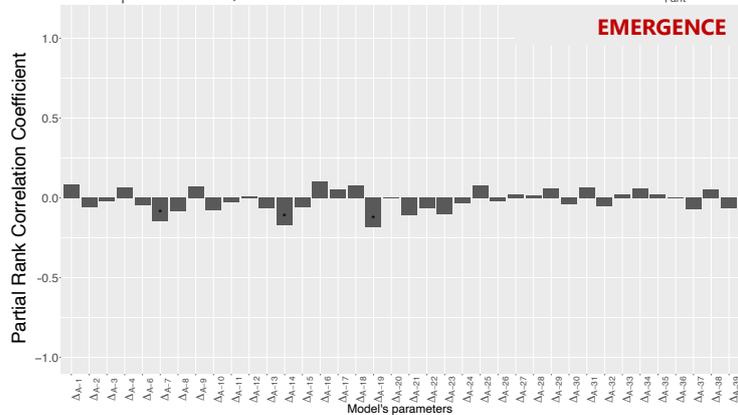
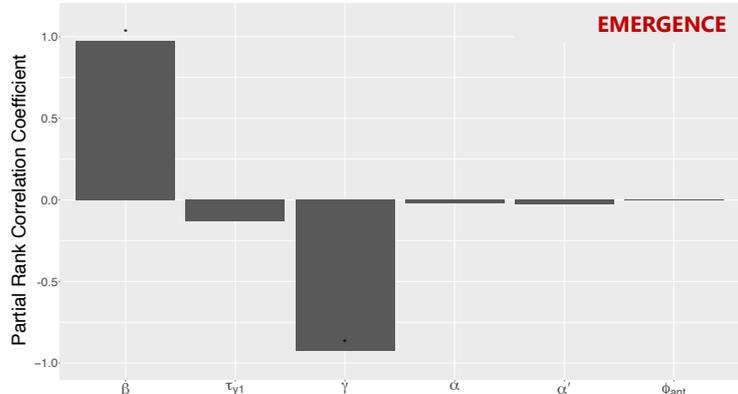
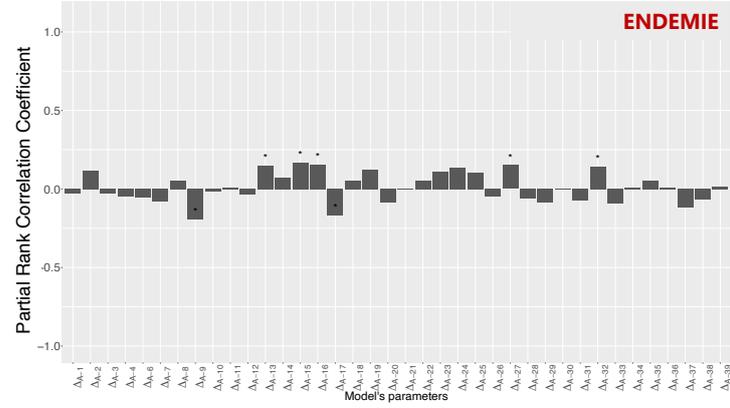
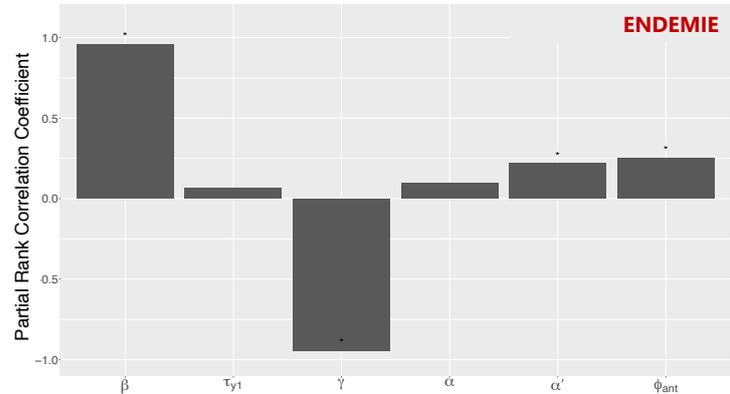
Figure 50. **Comparaison des simulations obtenues avec le set de paramètres du modèle 6 avec les taux de *E. coli* productrices de BLSE en infection dans le sang rapportés dans la base ATLAS.**

(A) Trajectoire médiane (et intervalle de prédiction à 95% associé) des simulations du modèle pour 200 échantillonnages dans les distributions postérieures, en bleu. En rouge, les données observées issues de la base ATLAS. MAE = *mean absolute error* (B) Exemple de 3 trajectoires stochastiques issues du modèle d'observation, en bleu. En rouge, les données observées issues de la base ATLAS.

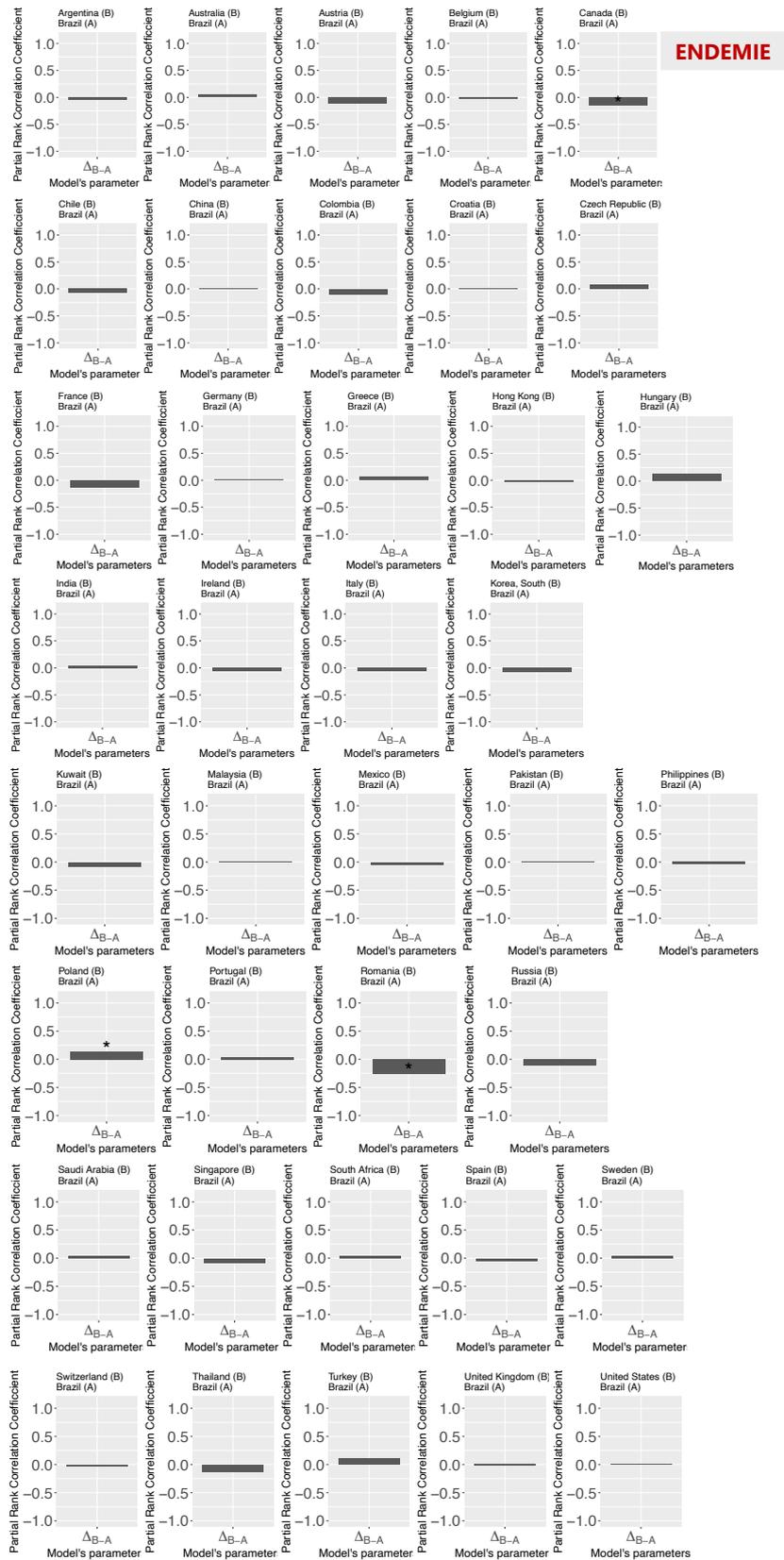
d. Analyses de sensibilité multivariées.

Des analyses de sensibilité multivariées sont réalisées pour deux scénarios : un scénario « endémie » et un scénario « émergence ». Les résultats sont présentés dans la **figure 51** pour le taux de résistance aux antibiotiques en portage (critère 1) et la **figure 52** pour le nombre d'infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (critère 2). Ils sont rapportés pour un pays, à titre d'exemple : le Brésil (pays A). Dans le scénario « endémie », les paramètres β et γ sont globalement les paramètres les plus fortement et significativement associés aux critères 1 et 2, positivement pour β et inversement pour γ . Dans le scénario « émergence », les paramètres β et γ sont également les paramètres les plus fortement associés au critère 1 ; mais ce sont σ_s , a et k les paramètres les plus fortement associés au critère 2. Pour le voyage (**figures 51B** et **52B**), les paramètres de voyage vers le pays A sont fortement et positivement associés avec le critère 1 dans le scénario « émergence ». Pour les autres scénarios – critère 1 (« endémie ») et critère 2 (« endémie » et « émergence ») – les associations des paramètres du voyage aux sorties du modèle sont faibles et pour la plupart non significatives. Ainsi, ce n'est que dans le scénario « émergence » que les sorties du modèle sont sensibles aux paramètres de voyage d'entrée.

A. Critère 1 évalué pour le pays A : taux de résistance aux antibiotiques en portage



B. Critère 1 évalué pour le pays B : taux de résistance aux antibiotiques en portage



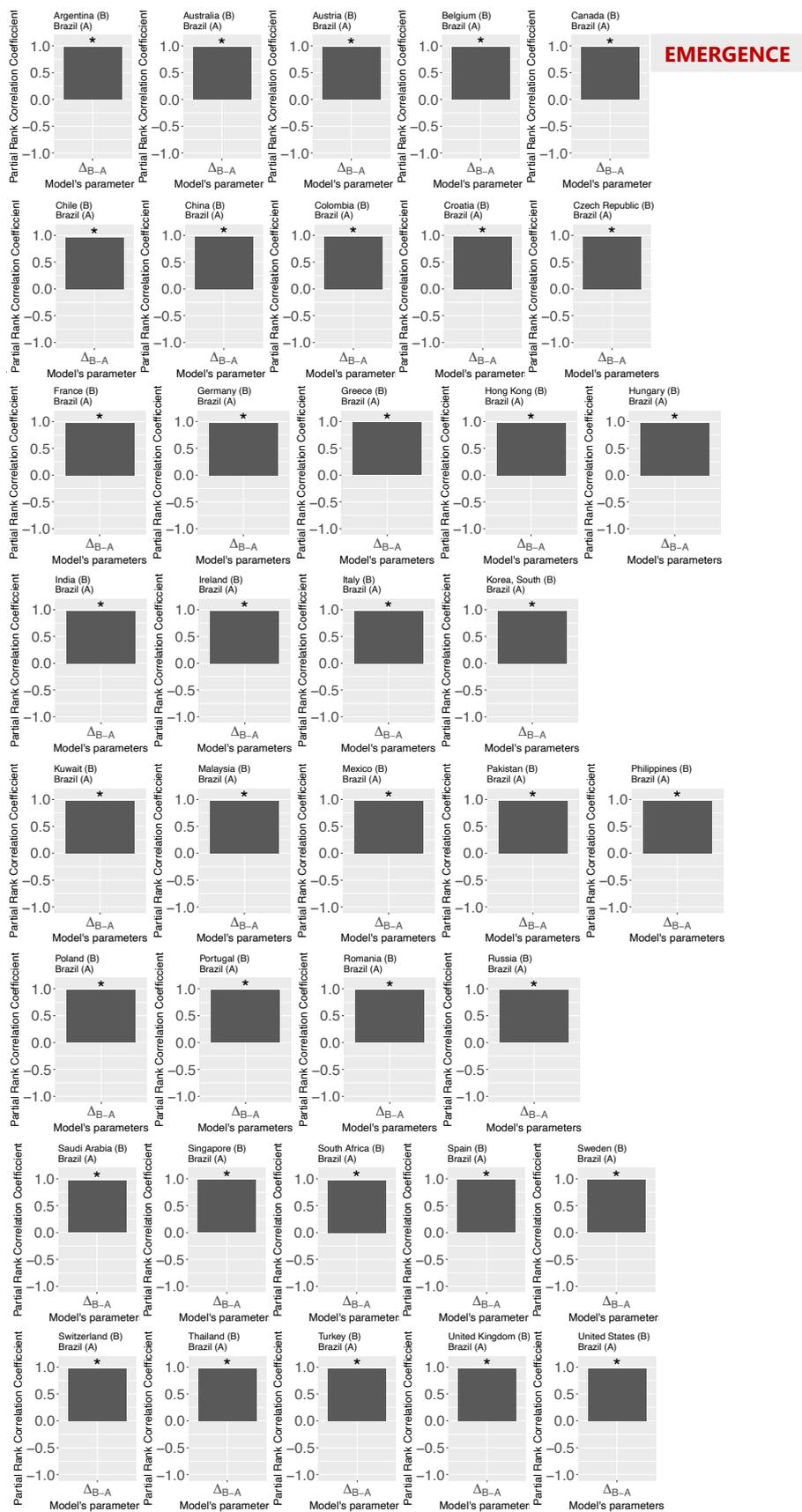
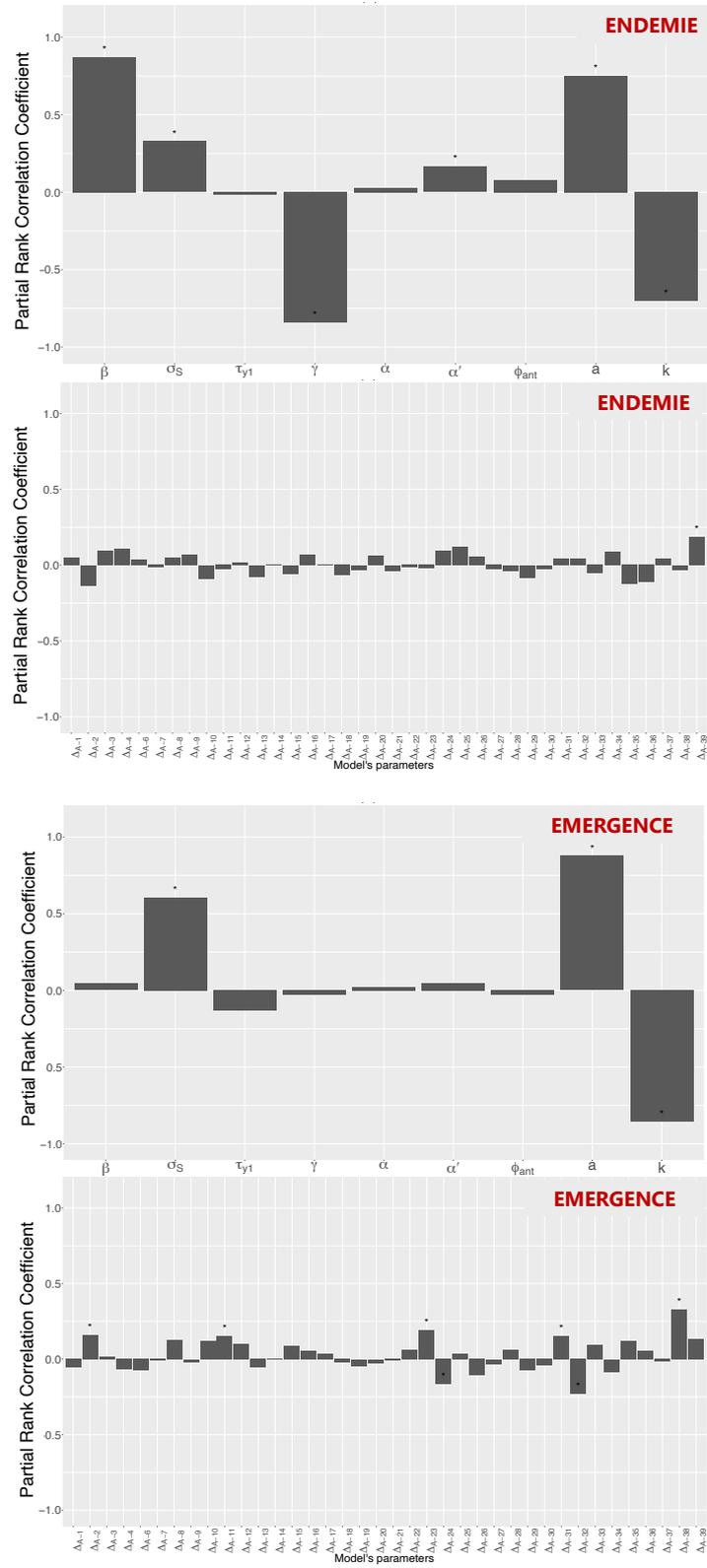


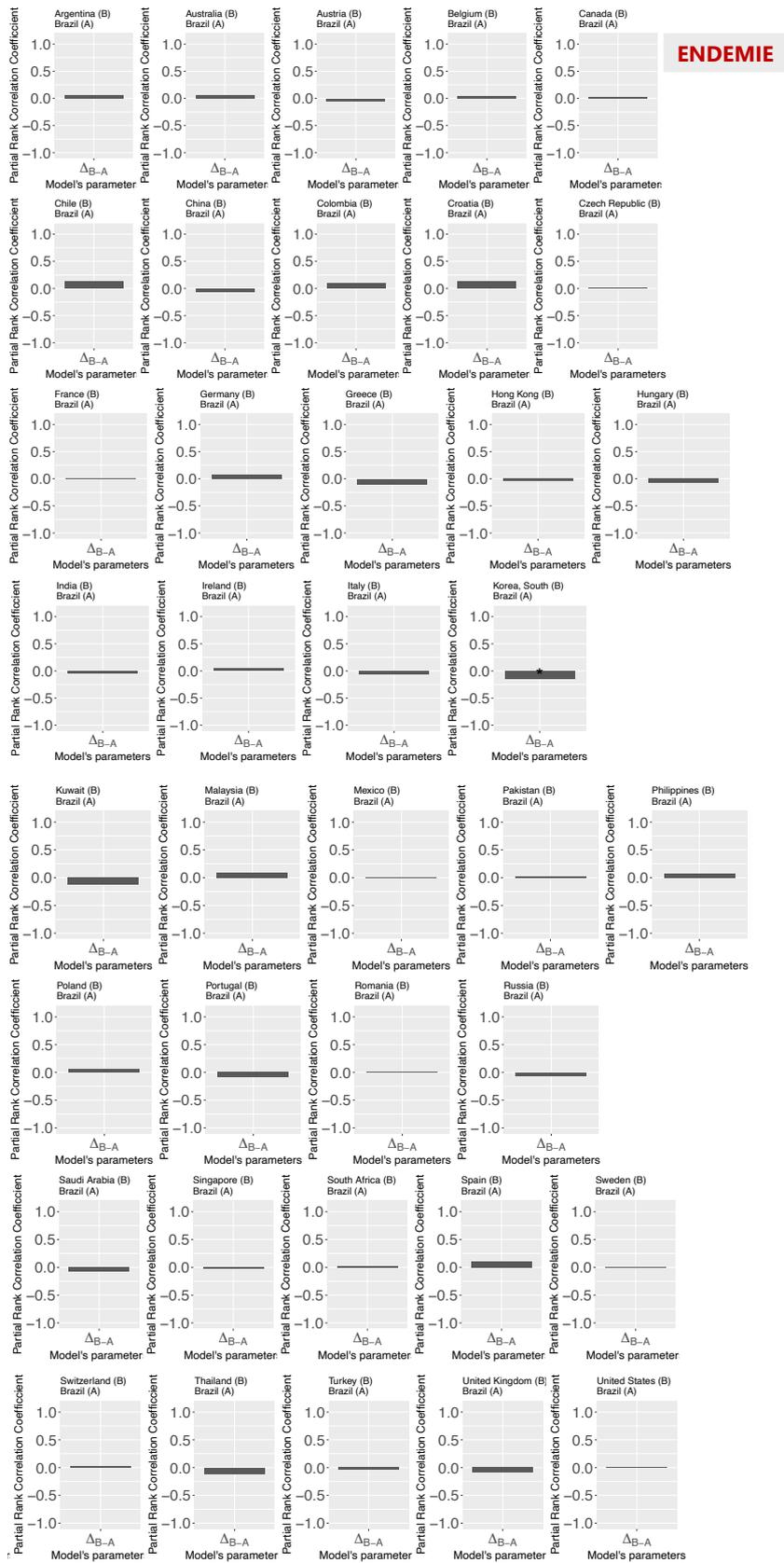
Figure 51. **Coefficients de corrélation de rang partiel (PRCC), pour le taux de résistance aux antibiotiques en portage (critère 1) pour un pays et une année – pays A : Brésil.**

(A) PRCC entre les paramètres du modèle associé au pays A (paramètres intra-pays et paramètres de voyage de A vers B) et le critère 1 évalué pour le pays A. (B) PRCC entre les paramètres de voyage de B vers A et le critère 1 évalué pour le du pays B (émergence dans le pays A). Une étoile (*) signifie que l'association est significativement différente de 0 au seuil de 5%.

A. Critère 2 pour le pays A : nombre d'infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques



B. Critère 2 pour le pays B: nombre d'infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques



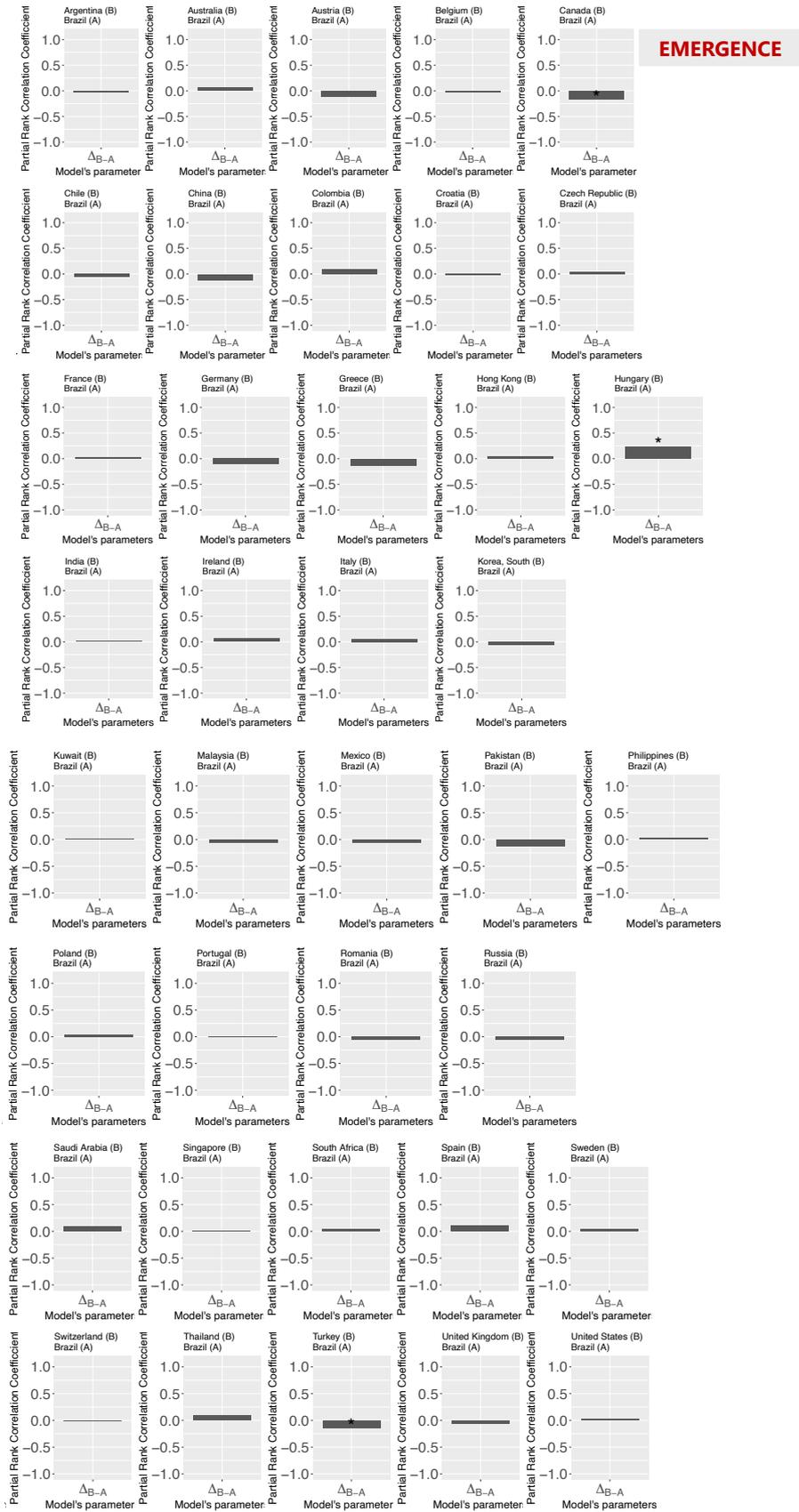


Figure 52. **Coefficients de corrélation de rang partiel (PRCC), pour le nombre d'infections résistantes aux antibiotiques (critère 2) pour un pays et une année – pays A : Brésil.**

(A) PRCC entre les paramètres du modèle associé au pays A (paramètres intra-pays et paramètres de voyage de A vers B) et le critère 2 évalué pour le pays A. (B) PRCC entre les paramètres de voyage de B vers A et le critère 2 évalué pour le du pays B (émergence dans le pays A). Une étoile (*) signifie que l'association est significativement différente de 0 au seuil de 5%.

4. Discussion.

a. Résultats principaux de l'étude.

Dans cette étude, je propose un nouveau modèle déterministe compartimental de la transmission des *E. coli* résistantes aux antibiotiques à l'échelle mondiale, par une approche en métapopulation. La calibration de ce modèle à des données empiriques de taux de résistance aux antibiotiques chez *E. coli* en portage sain et en infection me permet d'estimer certains paramètres clés associés à la colonisation et à l'infection par ces bactéries. Cette calibration permet aussi d'affiner les hypothèses qui permettent d'expliquer l'hétérogénéité mondiale dans l'évolution des taux de résistance aux antibiotiques observés pour les *E. coli* productrices de BLSE.

La compétition entre souches sensibles et résistantes aux antibiotiques est un mécanisme déterminant dans de nombreux modèles mathématiques formalisant l'évolution et la transmission de la résistance aux antibiotiques en population.(211, 212) Les simulations issues de ces modèles prédisent généralement une compétition exclusive entre souches. A de fortes concentrations d'antibiotiques et à des valeurs intermédiaires de coût de *fitness* associé à la résistance, cette compétition exclusive se traduit par une disparition des souches sensibles et par une domination totale des souches résistantes en population. Or les systèmes de surveillance tels que le programme ATLAS rapportent des taux intermédiaires stables de bactéries résistantes aux antibiotiques en infection, phénomène notamment observé pour les *E. coli* productrices de BLSE. Ces dernières années, des études de modélisation ont proposé des mécanismes supplémentaires dans l'objectif de parvenir à reproduire la coexistence des souches sensibles et résistantes à différents niveaux d'exposition aux antibiotiques.(212) Par exemple, intégrer des mécanismes de co-colonisation par des souches commensales sensibles et résistantes aux antibiotiques et de compétition intra-hôte a précédemment permis de reproduire des tendances empiriques de taux de *E. coli* résistantes aux antibiotiques en infection au niveau européen.(217) Dans ce chapitre, j'étends ces résultats en montrant que les mécanismes introduits dans notre modèle permettent également de reproduire correctement

des tendances mondiales empiriques de taux de *E. coli* productrice de BLSE en portage et en infection.

Dans notre modèle, la transmission des souches de *E. coli* productrices de BLSE est considérée comme la transmission d'un agent pathogène en soi, sans considération ni d'un coût de *fitness* associé à cette résistance qui se traduirait par une transmissibilité moindre comparée aux souches sensibles ni de l'évolution de la résistance par des mutations *de novo*. Ce choix reflète la volonté de décrire des dynamiques de transmission clonale de bactéries résistantes aux antibiotiques qui ont largement diffusé à l'échelle mondiale, tels que les *E. coli* ST131 et notamment le clade C2 producteurs de BLSE. Il est suggéré que ce clone aurait acquis de manière séquentielle d'abord des gènes de virulence, lui donnant des capacités augmentées pour induire une infection chez l'humain, puis une résistance chromosomale aux fluoroquinolones, et enfin un plasmide porteur de gènes codant pour la BLSE CTX-M-15.(88) Par ces différentes caractéristiques, acquises de manière indépendante, il est associé à un coût de *fitness* épidémiologique assez faible.(71, 300)

Un certain degré de compétition intra-hôte est néanmoins pris en compte dans le modèle entre les souches commensales de *E. coli* résistantes et sensibles aux antibiotiques, à travers les différents compartiments représentant des individus co-colonisés. Le portage intestinal de plusieurs souches de *E. coli* est fréquent chez la plupart des individus sains, avec en moyenne 3,5 génotypes différents portés par individu.(301) La notion de sous-dominance introduite dans notre modèle est le reflet de la présence en faible proportion de souches commensales endogènes résistantes aux antibiotiques chez de nombreux individus non exposés aux antibiotiques. Ces souches résistantes peuvent cependant être sélectionnées lors de prise d'antibiotiques, ce qui les rend dominantes dans le microbiote.(102) L'hypothèse faite dans le modèle est que cette dominance conditionne la souche bactérienne qui va être la cause de l'infection opportuniste.(302) Par ailleurs, il a été suggéré qu'une compétition inter-espèces pourrait également promouvoir la coexistence de souches de la même espèce, résistantes et sensibles aux antibiotiques. Le microbiote intestinal abrite en effet environ 1000 espèces différentes.(90) Mais cette complexité n'est pas prise en compte dans le modèle.

A travers la comparaison des modèles, l'étude a permis de tester la vraisemblance de différentes combinaisons de mécanismes et d'établir lesquelles sont les plus à même de reproduire les tendances mondiales des *E. coli* productrices de BLSE. Cette comparaison a notamment permis d'investiguer si la sélection par les antibiotiques des souches résistantes ou la transmission inter-humaine de ces souches permettent d'expliquer l'hétérogénéité des dynamiques de taux de *E. coli* productrices de BLSE observées en population. Bien qu'interdépendantes, il a été suggéré que les contributions relatives de la sélection et de la transmission dépendent de la bactérie résistante aux antibiotiques, du contexte de transmission, du niveau d'endémicité et du pays étudié.(303) Dans le modèle, l'impact de l'exposition aux antibiotiques sur l'acquisition de la résistance aux antibiotiques est capturé par le paramètre ϕ_{ant} . A la suite d'une exposition, une dysbiose du microbiote est implicitement modélisée. L'hypothèse a été faite que cette dysbiose promeut une acquisition plus élevée des bactéries résistantes aux antibiotiques, mais aussi une dominance de cette bactérie résistante dans le microbiote pendant une durée supplémentaire α' . Dans les premiers modèles investigués dans notre comparaison, les valeurs estimées du paramètre ϕ_{ant} sont nulles ou faibles. Les résultats suggèrent que les variations inter-pays dans la consommation d'antibiotiques, telles que modélisées dans notre étude, ne permettent pas d'expliquer à elles seules l'hétérogénéité mondiale observée dans les dynamiques des taux de *E. coli* productrices de BLSE en infection et en portage. En utilisant un modèle de souris *in vivo*, et en l'absence d'exposition aux antibiotiques, une étude montre que des souches multi-résistantes de *E. coli* ST131 sont capables de supplanter et de remplacer des souches de *E. coli* non multi-résistantes dans l'intestin.(304) Ces résultats pourraient suggérer que les *E. coli* ST131 résistantes aux antibiotiques ne présentent pas de coût de *fitness* associé à la résistance pour la colonisation de nouveaux hôtes, reflétant un rôle modéré de la diminution de la consommation d'antibiotiques dans leur réversibilité à l'échelle mondiale. D'autres études de modélisation ont quant à elles prédit un impact significatif de la consommation antibiotique sur l'acquisition des *E. coli* résistantes aux antibiotiques, mais dans des contextes de transmission nosocomiale associée à des concentrations d'exposition aux antibiotiques élevées.(305)

L'inclusion dans le modèle de la mobilité internationale ne semble pas non plus impacter l'estimation des paramètres du modèle, lorsque les valeurs entre le modèle avec et sans voyage sont comparées. Cela pourrait être dû à la faible proportion de personnes voyageant à l'international dans la plupart des pays étudiés. Ces voyageurs pourraient donc jouer un rôle significatif dans l'introduction de nouvelles bactéries résistantes aux antibiotiques au sein d'un pays, mais un rôle faible dans une situation d'endémicité comme c'est le cas pour les *E. coli* productrices de BLSE. Ce constat est supporté par les résultats de l'analyse de sensibilité multivariée, et est exploré plus en détail dans le prochain chapitre.

Dans l'étude, l'estimation d'un taux de transmission β_i par pays améliore considérablement la vraisemblance du modèle et permet d'expliquer une partie de l'hétérogénéité observée. Epidémiologiquement, ce paramètre de transmission pays-dépendant pourrait être le reflet de comportements humains différents qui affecterait la transmission des *E. coli* productrices de BLSE en population. Ces comportements qui varient de pays en pays pourraient être l'hygiène ; l'organisation du système de santé ; des habitudes de traitements antibiotiques ; une exposition environnementale et d'origine animale aux réservoirs des *E. coli* productrices de BLSE ; une exposition à des événements climatiques extrêmes, etc. Ce paramètre pourrait aussi refléter différents facteurs biologiques de l'hôte, comme son immunité ou la composition de son microbiote, qui moduleraient différemment l'acquisition et la colonisation par des *E. coli* productrices de BLSE. Ainsi, il a été suggéré que la composition du microbiote serait fortement pays-dépendante, notamment influencée par les habitudes alimentaires.(306) De manière plus hypothétique, les différents taux de transmission intra-pays β_i pourraient également refléter la circulation de souches distinctes de *E. coli* productrices de BLSE dans différents pays, avec certaines souches qui seraient plus transmissibles que d'autres selon le coût de *fitness* associé à leur résistance. Par exemple, une revue par Nicolas-Chanoine et collègues montrent que des souches de *E. coli* ST131 produisant certaines BLSE semblent être plus fréquentes dans différents pays : les ST131 produisant des CTX-M-14 sont particulièrement fréquents au Canada, en Chine, au Japon et en Espagne ; les ST131 produisant des CTX-M-3 sont particulièrement fréquents au Royaume-Uni, et les ST131 produisant des CTX-M-27 sont fréquents en France, au Japon et en Suisse.(300)

L'introduction dans le modèle d'un ratio dans la progression portage-infection des souches résistantes aux antibiotiques par rapport aux sensibles, à travers le paramètre a_i , permet de reproduire la sur-représentation des souches résistantes aux antibiotiques en infection par rapport au portage observé dans la plupart des pays ($a_i > 1$). A travers la comparaison des modèles, je montre que l'estimation de ce ratio de manière pays-dépendante semble également expliquer une partie de l'hétérogénéité mondiale des taux de *E. coli* productrices de BLSE. En réalité, ce paramètre peut être le reflet de nombreux mécanismes. D'abord, il peut témoigner d'un biais dans la surveillance des infections rapportées par ATLAS. Un paramètre a_i élevé reflèterait une surveillance biaisée en faveur des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques. L'hypothèse est que les infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques sont plus graves et plus susceptibles de mener un patient à l'hôpital, contrairement aux infections par des bactéries sensibles aux antibiotiques, du fait d'un potentiel premier échec thérapeutique dans la communauté. Pour minimiser ce biais, l'analyse est restreinte ici à des bactériémies, infections considérées comme graves indépendamment du statut résistant ou sensible de la bactérie responsable de l'infection. Néanmoins, ce biais pourrait être très variables selon les pays. Il pourrait être élevé dans certaines régions, notamment là où les estimations du paramètre a_i sont très élevées, comme la Russie, la Hongrie, le Pakistan ou l'Inde. Au-delà d'un biais potentiel dans la collecte des données, des hypothèses biologiques pourraient expliquer des taux de progression portage-infection différents, à la fois entre souches sensibles et résistantes aux antibiotiques, et entre pays. Certaines souches de *E. coli* productrices de BLSE pourraient être plus virulentes que les souches non-productrices, et ce de manière différente selon les pays ; hypothèse supportée par la coévolution observée entre virulence et résistance aux antibiotiques chez certaines souches mondialement disséminée.(307) Chez *S. pneumoniae*, une étude de modélisation a par exemple permis de montrer des différences biologiques entre sérotypes résistants ou sensibles aux antibiotiques, avec notamment des temps de colonisation plus longs pour les souches résistantes.(308)

Bien que contrainte dans la calibration, l'estimation de la probabilité de déclencher une infection pour les porteurs de souches sensibles σ_{S_i} varient également légèrement par pays et permet de mieux expliquer l'hétérogénéité mondiale des taux de résistance aux antibiotiques observée. La valeur initiale de σ_{S_i} utilisée dans l'algorithme de MCMC est une valeur crédible. J'ai fait l'hypothèse que la population entière d'un pays est porteuse saine de souches de *E. coli*. En négligeant les porteurs d'une souche résistante aux antibiotiques dans un pays à faible prévalence, par exemple le Royaume-Uni, il est aisé de dériver une probabilité d'infection par une souche de *E. coli* à partir de l'incidence annuelle des bactériémies : $60/100\ 000/365$ jours = $1,6 \times 10^{-6}$ jour⁻¹. A l'heure actuelle, la relation entre commensalisme et pathogénicité pour des bactéries responsables d'infections opportunistes telles que *E. coli* est encore peu comprise ; et encore moins en prenant en compte la résistance aux antibiotiques. De nombreuses études montrent que les souches de *E. coli* responsables d'infections extra-intestinales – infections urinaires, bactériémies – sont également des souches commensales présentes dans le microbiote intestinal sain des patients.(285, 309) Le rôle de la perturbation du microbiote lors d'un traitement aux antibiotiques pourrait être fondamental dans l'incidence des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques, notamment par la sélection de souches commensales endogènes résistantes aux antibiotiques.(103) De futures études sont nécessaires pour mieux comprendre cette relation commensalisme-pathogénicité. Cela passera par l'étude de l'évolution intra-hôte des souches commensales potentiellement pathogènes de *E. coli* productrices de BLSE, et notamment le rôle de la réponse immunitaire ou de la compétition inter-espèces au sein du microbiote dans cette évolution.(285)

b. Forces et limites.

Peu d'études de modélisation se sont intéressées à la transmission mondiale des *E. coli* productrices de BLSE en communauté.(210, 212, 310) La structure en méta-population du modèle proposée ici pourrait permettre d'aborder d'autres questions concernant le rôle du voyage dans la dissémination planétaire des bactéries résistantes aux antibiotiques, à travers des études de simulation ou de la calibration à des données issues d'autres combinaisons bactérie-antibiotique. De plus, le modèle met en relation le portage sain des *E. coli* productrices de BLSE et l'infection des hôtes par ces souches commensales. Seulement quelques modèles

l'ont fait précédemment, en utilisant des modèles de transmission d'Entérobactéries résistantes aux antibiotiques à la fois à l'hôpital et en communauté.(258, 259, 268) Enfin, cette étude présente la calibration d'un modèle et l'estimation de paramètres à partir de données épidémiologiques. Comme décrit dans la revue du chapitre 6, peu d'études ont précédemment ajusté leurs modèles à des tendances empiriques de résistance en communauté.

Le modèle proposé dans cette étude présente certaines limites. Premièrement, le mélange homogène des hôtes au sein d'un pays et lors des voyages est une hypothèse peu réaliste. Un modèle plus complexe aurait nécessité de prendre en compte une structure de la population, avec des contacts hétérogènes entre différentes sous-populations ; mais en l'absence de données disponibles, un choix de modèle plus simple a été privilégié. En effet, il a été suggéré qu'une structure de la population par âge permet notamment de reproduire une coexistence des souches résistantes et sensibles aux antibiotiques en population.(216, 311) Des matrices de contacts fiables par âge, pour différents contextes de transmission, sont actuellement disponibles pour certains pays européens et utilisées dans des études de modélisation (312) ; mais ces matrices manquent encore pour certaines les régions du monde. L'hétérogénéité dans les comportements des voyageurs pourraient également jouer un rôle sur l'importation de la résistance aux antibiotiques, avec des individus séjournant longtemps dans des zones endémiques ou d'autres voyageant fréquemment mais pour de courtes durées. L'hypothèse sur les voyages n'impliquant pas de temps de séjour dans notre modèle, ces pistes pourraient être investiguées dans de futures études par exemple à travers des modèles stochastiques plus à même d'explorer des profils à risques tels que des « super-propagateurs ».(313) Deuxièmement, il est connu que la distribution de l'usage d'antibiotiques au sein d'une population par âge, par lieux (hôpital vs communauté) ou par régions peut aussi jouer un rôle sur la distribution géographique de la résistance aux antibiotiques.(241) Ces données détaillées ne sont pas disponibles de manière exhaustive pour la plupart des pays, ce qui a contraint à modéliser une exposition aux antibiotiques uniforme à travers la population d'un pays dans le modèle. Ensuite, le degré réel de co-colonisation intra-hôte des souches commensales résistantes et sensibles aux antibiotiques est encore peu décrit. Le choix a donc été fait ici de limiter les compartiments introduits dans le modèle à trois états simplifiés : CS, CSr et CsR. Les

données de portage sain des *E. coli* productrices de BLSE actuellement disponibles proviennent de l'étalement d'échantillons du microbiote intestinal sur des milieux sélectifs. Cette méthode est limitée pour comprendre la coexistence de souches commensales sensibles et résistantes au sein de ces environnements et ne permet pas de comprendre leur fréquence respective au sein du microbiote. Des études métagénomiques pourront dans le futur permettre de mieux mesurer ces phénomènes de coexistence intra-hôte et ainsi permettre leur meilleure prise en compte dans les modèles. Finalement, dans une perspective parcimonieuse, ce modèle n'explore pas l'acquisition de la résistance aux antibiotiques par transfert horizontal de gènes au sein du microbiote et repose uniquement sur une transmission inter-humaine de clones bactériens.

Outre ces limites dans les hypothèses du modèle, la qualité et la non-exhaustivité de certaines données à disposition ne permettent pas une généralisation fiable des résultats présentés dans cette étude. Les proportions de portage sain provenant de la méta-analyse de Bezabih et collègues reposent sur un nombre limité d'études et ne sont que partiellement représentatives du portage réel des *E. coli* productrices de BLSE dans un pays.(248) En effet, elles reposent sur des études transversales, et leur estimation est généralement basée sur des tailles d'échantillon faibles. Les taux de transmission intra-pays β_i estimés dans ce chapitre pourraient être sous- ou sur-estimés du fait de ces biais dans les données de portage sain utilisées. Toutefois, en l'absence de suivi systématique pour évaluer le portage des individus sains à l'échelle des pays et des années, ces méta-analyses restent les sources de données les plus exhaustives sur les prévalences nationales de portage des *E. coli* productrices de BLSE. Par ailleurs, tous les pays n'ont pas pu être inclus dans l'étude, du fait de données manquantes dans la base ATLAS. Par exemple, peu de données sont disponibles pour l'Afrique du Nord, alors que les voyages dans cette région sont un facteur de risque connu pour la colonisation par des *E. coli* productrices BLSE.(119) La non-inclusion de certains pays pourrait avoir affectée les valeurs des taux de transmission intra-pays, notamment dans les pays où les destinations de voyage les plus fréquentes ne sont pas incluses. Enfin, les données de consommation d'antibiotiques sont également biaisées. Elles proviennent de données de ventes officielles et n'incluent pas les dons ou les ventes d'antibiotiques via des marchés parallèles.(314) Ainsi, les taux de

consommation d'antibiotiques utilisés pourraient ne pas être représentatifs de la consommation réelle d'un pays. Une estimation élevée du taux de transmission intra-pays pourrait traduire une consommation élevée non mesurée.

Pour finir, l'étude de sensibilité multivariée montre que les résultats issus du modèle sont sensibles aux incertitudes autour des paramètres d'entrée β et γ . Le paramètre γ représente le taux de clairance des *E. coli* productrices de BLSE, fixée dans ce travail à $1/120$ jours⁻¹. C'est une valeur moyenne qui correspond à un portage des *E. coli* productrices de BLSE de 4 mois. Mais cette valeur moyenne néglige l'hétérogénéité observée dans les durées de portage entre individus. Une méta-analyse estimant la durée de portage des Entérobactéries productrices de BLSE à partir d'études épidémiologiques et de modélisation montre que les individus de retour de voyage présentent une durée médiane de 2 mois, tandis que les patients de retour d'hospitalisation présentent une durée médiane de 6 mois.(269) Au vu de la sensibilité du modèle à ce paramètre, il serait intéressant de prendre en compte cette hétérogénéité individuelle dans de futurs modèles pour quantifier la contribution de différents groupes à risques dans la transmission globale des *E. coli* productrices de BLSE.

c. Conclusion.

A travers un modèle mathématique, ce chapitre analyse la transmission inter-humaine des *E. coli* productrices de BLSE, bactérie résistante aux antibiotiques endémique à l'échelle mondiale. Les mécanismes investigués dans notre modèle ne permettent pas de démontrer un impact de la consommation totale nationale d'antibiotiques (sélection) ou des voyages internationaux (importation) sur l'hétérogénéité dans les dynamiques des taux de *E. coli* productrices de BLSE observées en infection et en portage sain à l'échelle mondiale sur la période 2006-2019. Les résultats suggèrent plutôt que cette hétérogénéité serait expliquée par des variations dans les contextes locaux de transmission et éventuellement par des différences dans le système de surveillance ou par des souches circulantes spécifiques selon les pays. A l'avenir, les études de modélisation profiteraient de la collecte robuste de données longitudinales en portage sain dans la communauté pour mieux comprendre les variations de prévalence des *E. coli* productrices de BLSE entre pays mais aussi entre souches commensales et d'infections.

CHAPITRE 8.

ÉTUDE DE SIMULATION DE LA DISSEMINATION DE CLONES HYPOTHÉTIQUES DE *E. COLI* RESISTANTES AUX CARBAPÉNÈMES A L'ÉCHELLE MONDIALE.

1. Introduction.

Comprendre les facteurs à l'origine de l'hétérogénéité mondiale observée dans les prévalences de la résistance aux antibiotiques est nécessaire. Cela peut d'abord permettre d'adapter les mesures de contrôle aux différents clones bactériens résistants aux antibiotiques déjà en circulation. Cela peut également permettre de prévenir ou lutter contre la dissémination planétaire de nouveaux clones résistants aux antibiotiques émergents. C'est en 1983, en Europe, que la première description clinique de la production de BLSE a été décrite chez une souche de *K. pneumoniae* isolée en infection chez un patient hospitalisé.(56) Depuis lors, la production de BLSE est également observée chez *E. coli*, d'abord parmi les infections acquises à l'hôpital puis parmi celles acquises en communauté.(56) D'après les données ATLAS analysées dans cette thèse, les taux de *E. coli* productrices de BLSE en infection sont significatifs mais relativement stables depuis quelques années dans la plupart des pays. Ainsi, plusieurs évolutions sont survenues dans l'épidémiologie mondiale de la production de BLSE : un changement d'espèces bactériennes hôtes, initialement rapportée chez *K. pneumoniae* puis chez *E. coli* ; un changement de contexte d'acquisition des infections associées, de l'hôpital à la communauté ; et finalement un changement de dynamiques, de résistances émergentes dans les années 1980 à des tendances endémiques aujourd'hui.

Les molécules recommandées dans le traitement des infections causées par les Entérobactéries productrices de BLSE sont les carbapénèmes, des β -lactamines puissantes utilisées dans la plupart des pays uniquement à l'hôpital contre des bactéries résistantes aux antibiotiques.(315) L'augmentation des infections par les *E. coli* productrices de BLSE a eu pour conséquence une augmentation de la consommation mondiale de carbapénèmes, et ce depuis les années 2000.(149) D'après les données issues de la surveillance, la résistance aux carbapénèmes parmi les souches responsables d'infection de *K. pneumoniae* a émergé au début du XXI^{ème} siècle

dans certains pays, mais n'a pas encore été observée dans une grande partie du monde.(100, 133) Par exemple, les taux de résistance aux carbapénèmes parmi les infections par *K. pneumoniae* ont augmenté de 1,3% en 2006 à 24,9% en 2022 en Italie.(100) En France, les taux sont faibles et restent stables, allant de 0% en 2006 à 1,0% en 2022.(100) Une préoccupation majeure de santé publique est alors l'émergence mondiale potentielle de la résistance aux carbapénèmes chez *E. coli*. L'hypothèse ici est que l'épidémiologie de la résistance aux carbapénèmes pourrait suivre les mêmes dynamiques que celles observées parmi les bactéries productrices de BLSE, avec un changement d'espèces hôtes et de lieux d'acquisition des infections.(56, 87, 246) En effet, les risques de dissémination de potentiels clones de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes entre pays sont peu connus. Dans ce contexte, l'investigation de scénarios potentiels de dissémination ainsi que de l'impact des facteurs favorisant cette dissémination permettrait de mieux appréhender le contrôle de la propagation planétaire de futures émergences.

Dans ce chapitre, j'utilise le modèle précédemment calibré à partir des données de *E. coli* productrices de BLSE (bactéries endémiques) pour simuler des scénarios hypothétiques de dissémination de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes (bactéries émergentes) et évaluer leur risque de dissémination mondiale selon différentes caractéristiques de transmission.

2. Matériel et méthodes.

a. Modèle de simulation.

Dans le but d'évaluer le risque de dissémination d'un clone émergent hypothétique de *E. coli* ayant acquis un plasmide conférant une résistance aux carbapénèmes, une étude de simulation est réalisée. Pour cela, le modèle compartimental déterministe multi-pays détaillé dans le chapitre 7 et précédemment calibré sur les données de *E. coli* productrices de BLSE est utilisé. Les paramètres du modèle utilisés sont ceux du « meilleur » modèle au sens du DIC décrit dans le chapitre 7. Les valeurs des paramètres utilisées, correspondant aux médianes issues des distributions postérieures, sont récapitulées dans le **tableau 23**.

Tableau 23. Valeurs médianes issues des distributions postérieures pour les paramètres du modèle utilisé dans l'étude de simulation.

	Paramètres			
Pays <i>i</i>	a_i	ϕ_{ant}	β_i	σ_{S_i}
	Ratio du taux de progression portage-infection des souches résistantes aux antibiotiques vs sensibles, tel que : $\sigma_{R_i} = a_i \times \sigma_{S_i}$.	Sur-risque de colonisation par les <i>E. coli</i> productrices de BLSE pour les individus exposés aux antibiotiques.	Taux de transmission pour les <i>E. coli</i> productrices de BLSE.	Taux de progression de portage à infection pour les porteurs de souche de <i>E. coli</i> sensible aux antibiotiques.
	-	-	jour ⁻¹	jour ⁻¹
Argentine	4.58	9.83	0.00911	1.17e-6
Australie	12.83		0.00730	1.3e-6
Autriche	2.5		0.00822	1.62e-6
Belgique	5.9		0.00711	1.53e-6
Brésil	5.04		0.00923	1.21e-6,
Canada	18.55		0.00768	1.13e-6
Chili	11.63		0.00972	1.06e-6
Chine	12.18		0.01339	1.03e-6
Colombie	8.82		0.00983	1.17e-6
Croatie	5.68		0.00798	1.55e-6
République tchèque	13.32		0.00792	1.38e-6
France	7.53		0.00721	1.3e-6
Allemagne	12.21		0.00812	1.4e-6
Grèce	3.46		0.00777	1.61e-6

Hong Kong	4.55		0.01263	1.11e-6
Hongrie	40.86		0.00759	1.41e-6
Inde	68.11		0.00994	1.01e-6
Irlande	3.47		0.00790	1.58e-6
Italie	16.69		0.00756	1.2e-6
Corée du Sud	8.75		0.00857	1.14e-6
Koweït	15.22		0.00976	1.35e-6
Malaisie	2.85		0.01422	1.25e-6
Mexique	25.98		0.00984	1.03e-6
Pakistan	90.74		0.00959	1.01e-6
Philippines	7.3		0.01444	1.05e-6
Pologne	17.98		0.00742	1.56e-6
Portugal	16.39		0.00739	1.39e-6
Roumanie	10.17		0.00754	1.35e-6
Russie	67.36		0.00803	1.1e-6
Arabie saoudite	13.09		0.00845	1.52e-6
Singapour	5.6		0.00956	1.14e-6
Afrique du Sud	3.16		0.00952	1.03e-6
Espagne	11.3		0.00705	1.36e-6
Suède	2.97		0.00874	1.58e-6
Suisse	20.22		0.00805	1.3e-6
Thaïlande	5.01		0.01621	1.05e-6
Turquie	11.86		0.00859	1.04e-6
Royaume-Uni	6.65		0.00805	1.68e-6
Etats-Unis	12.16		0.00734	1.31e-6

b. Initialisation.

L'émergence est modélisée via l'introduction de 1000 porteurs d'une bactérie résistante aux antibiotiques dans le compartiment CSr à l'initialisation du modèle (t = 0 jour). L'évolution du système est ensuite étudiée sur 20 ans. Afin d'évaluer le risque de dissémination au niveau mondial selon le pays d'introduction, l'introduction des 1000 porteurs dans chacun des n pays ($n = 39$ pays) est évaluée indépendamment. Ici, j'appelle le pays d'introduction le "pays index".

c. Consommation d'antibiotiques : les carbapénèmes.

La résistance considérée étant la résistance aux carbapénèmes, c'est la consommation de carbapénèmes qui est supposée exercer une pression de sélection spécifique sur les clones émergents dans le modèle. J'utilise donc ici des données de consommation de carbapénèmes par pays et par année, issues des données MIDAS IQVIA.(144) Comme ces données de consommation d'antibiotiques ne sont disponibles que pour 14 années (2006-2019) et non pour les 20 années de la simulation, je réalise une extrapolation linéaire des données pour les années manquantes. Cette extrapolation est effectuée soit en maintenant les tendances linéaires qui sont statistiquement significatives sur la période 2006-2019, soit en appliquant des tendances constantes lorsqu'aucune tendance significative n'est observée sur 2006-2019.

d. Scénarios de clones émergents.

Des scénarios de dissémination sont testés dans cette étude de simulation selon différentes caractéristiques du clone bactérien émergent. Les scénarios évalués sont basés sur des hypothèses biologiques plausibles :

- **Scénario 1 : "*E. coli* résistantes aux carbapénèmes".** Ce scénario représente une dissémination mondiale des *E. coli* ayant hypothétiquement acquis un plasmide conférant une résistance aux carbapénèmes. Ici, les paramètres de transmission du modèle sont supposés être les mêmes que ceux des *E. coli* productrices de BLSE estimés au chapitre 7 et présentés dans le **tableau 24**, tels que $\beta_{i\ s1} = \beta_i$.
- **Scénario 2 : "coût de *fitness*".** Dans ce scénario, je suppose que le clone émergent de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes à une transmission inférieure au clone du scénario 1, du fait d'un coût de *fitness* associé à l'acquisition de cette nouvelle résistance. Ici, les paramètres de transmission du modèle sont modifiés par rapport à ceux du **tableau 24** avec une réduction de 10% de la transmission telle que $\beta_{i\ s2} = \beta_i \times 0,9$.
- **Scénario 3 : "super-transmissible".** Dans ce scénario, je suppose que le clone émergent à une transmission supérieure au clone du scénario 1, dans l'hypothèse où un clone super-transmissible de *E. coli* ferait indépendamment l'acquisition d'un plasmide conférant une résistance aux carbapénèmes. Ici, les paramètres de transmission du modèle sont modifiés par rapport à ceux du **tableau 24** avec une augmentation de 10% de la transmission telle que $\beta_{i\ s3} = \beta_i \times 1,1$.

- **Scénario 4 : "multi-résistance"**. Dans ce scénario, je suppose que le clone émergent de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes est un clone multi-résistant. Ici, les paramètres de transmission du modèle sont supposés être les mêmes que ceux des *E. coli* productrices de BLSE ($\beta_{i\ s4} = \beta_i$). Toutefois, je considère que d'autres classes d'antibiotiques peuvent co-sélectionner ce clone multi-résistant. Les valeurs du paramètre $\tau_{y,i}$ sont donc ici fournies à la fois par les traitements par habitant par jour des carbapénèmes et des β -lactamines (pénicillines à large spectre, monobactames et céphalosporines).

e. Données de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes issues de la base ATLAS.

Pour mettre en perspective les résultats issus de l'étude de simulation, j'étudie un cas d'émergence réel. Une extraction plus récente des données de ATLAS par Pfizer me permet de visualiser les tendances temporelles sur la période 2004-2021 (18 ans) des taux de résistance aux antibiotiques pour la combinaison des *E. coli* résistantes aux carbapénèmes (CR-Ec) parmi toutes les infections.

f. Application web.

Une application web, développée en partenariat avec Rachel Torchet et Elodie Chapeaublanc du Hub de biostatistiques et bio-informatique de l'Institut Pasteur, permet de visualiser les scénarios de dissémination mondiale selon les différentes caractéristiques du clone émergent. Cette application est disponible ici : <https://spread-amr-global-rahbe.pasteur.cloud/>

3. Résultats.

a. Synthèse des données de consommation de carbapénèmes.

Les données de consommation de carbapénèmes sur la période d'étude sont illustrées dans la **figure 53** par la consommation brute en kilogrammes de molécules vendues par pays et par année (ainsi que l'extrapolation des données effectuée) ; et dans la **figure 54** par la distribution des taux de traitements antibiotiques individuels par jour et par pays, pour la période des 20 ans de la simulation. La consommation brute de carbapénèmes est stable ou en augmentation dans la majorité des pays inclus, sauf pour le Portugal qui présente des tendances de consommation significativement décroissantes (**figure 53**). Toutefois, en considérant les taux de traitements aux carbapénèmes par pays, les variations temporelles sont plus faibles. Les grands consommateurs en termes de taux de traitements individuels sont principalement des pays européens, comme l'Allemagne ou l'Espagne, ainsi que le Canada, la Corée du Sud et les Etats-Unis (**figure 54**).

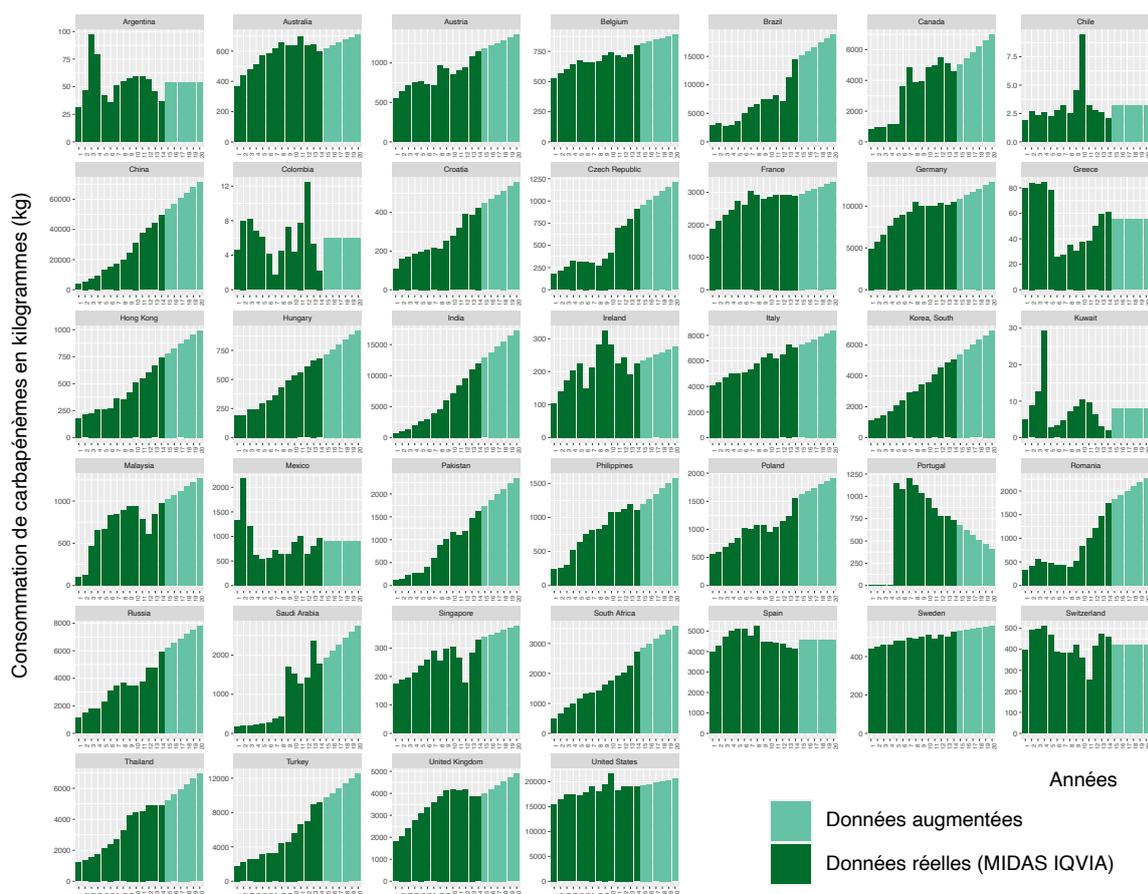


Figure 53. Tendances sur 20 ans de la consommation annuelle en kilogrammes de carbapénèmes vendus, par pays inclus dans l'étude.

En vert foncé, les données issues de la base MIDAS IQVIA sur 2006-2019.(144) En vert clair, extrapolation linéaire des données pour les 6 années suivantes (2020-2025).

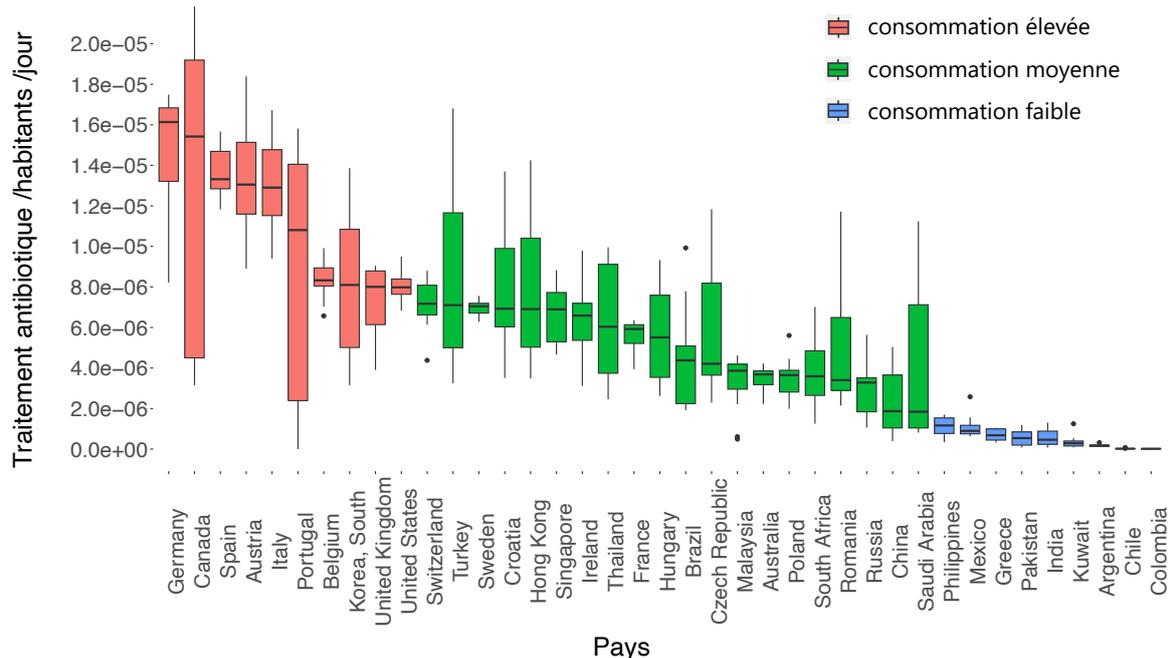


Figure 54. **Distribution des valeurs estimées sur les 20 ans de la simulation des taux de traitements individuels aux carbapénèmes par jour, par pays inclus dans l'étude.**

Les données pour 2006-2019 sont issues de la base MIDAS IQVIA.(144) Les estimations pour les 6 années suivantes (2020-2025) sont issues d'une extrapolation linéaire des données sur 2006-2019. Les médianes des distributions ont été utilisées pour classer les pays selon trois niveaux de consommation de taux de traitements par les carbapénèmes.

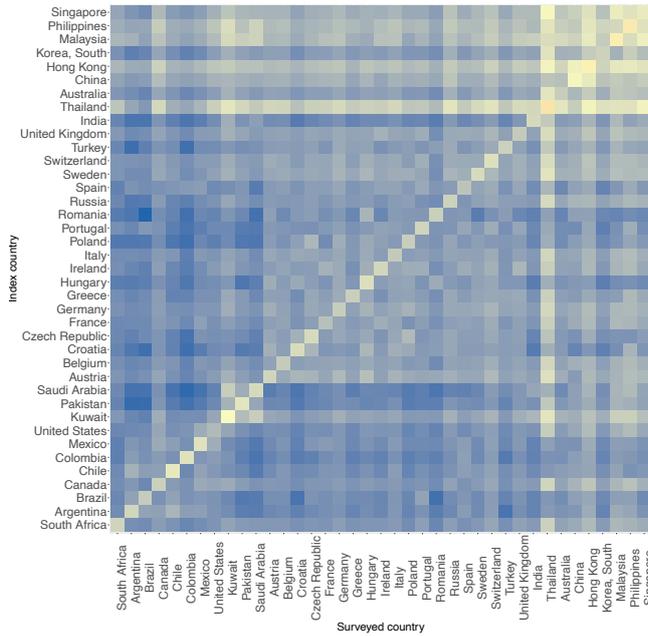
b. Résultats des études de simulation.

Selon les quatre scénarios de clones émergents analysés, les incidences annuelles des infections par les *E. coli* résistantes aux carbapénèmes à 5, 10 et 20 ans après émergence dans le pays index sont présentées dans les **figures 55-58**. Les pays y sont classés par région du monde.

Scénario 1 – « E. coli résistantes aux carbapénèmes ». La **figure 55** présente les résultats de l'étude de simulation pour le scénario 1. 5 ans après l'émergence, les incidences les plus élevées sont observées au sein de chaque pays index ainsi que dans les pays présents sur le même continent que le pays index – et donc plus fortement inter-connectés par le voyage (**figure 55A**). Ceci peut être observé par des incidences élevées sur la diagonale de la matrice ainsi que parmi les pays en Asie (carré en haut à droite) ou encore en Europe (carré au milieu). Ces

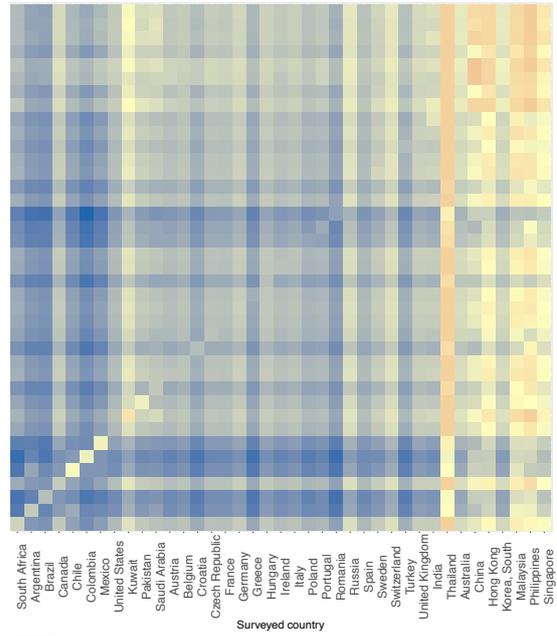
résultats suggèrent donc que le voyage façonne la répartition mondiale de l'incidence des infections par les *E. coli* résistantes aux carbapénèmes 5 ans après l'émergence. A 10 ans, c'est le pays index qui semble déterminer les valeurs les plus élevées des incidences, avec des valeurs homogènes observées en ligne (**figure 55B**). Au contraire, à 20 ans, les valeurs d'incidences les plus élevées sont atteintes dans les pays associés à des taux estimés de transmission intra-pays β_i élevés (pays d'Asie – Thaïlande, Chine – ou de la Méditerranée – Koweït) (**figure 55C**). Ici, ce sont plutôt des valeurs homogènes d'incidence en colonnes qui sont observées. Ce n'est plus le voyage qui façonne la dissémination, mais les taux de transmissions intra-pays.

A. Scénario 1 – 5 ans après l'émergence



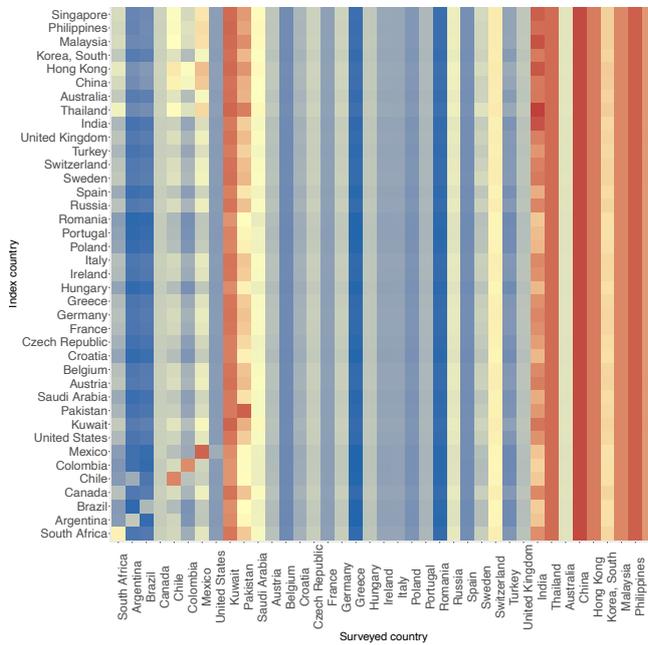
Incidence des infections par bactéries résistantes aux antibiotiques, pour 100000 habitants, par année (échelle log10)

B. Scénario 1 – 10 ans après l'émergence



Incidence des infections par bactéries résistantes aux antibiotiques, pour 100000 habitants, par année (échelle log10)

C. Scénario 1 – 20 ans après l'émergence



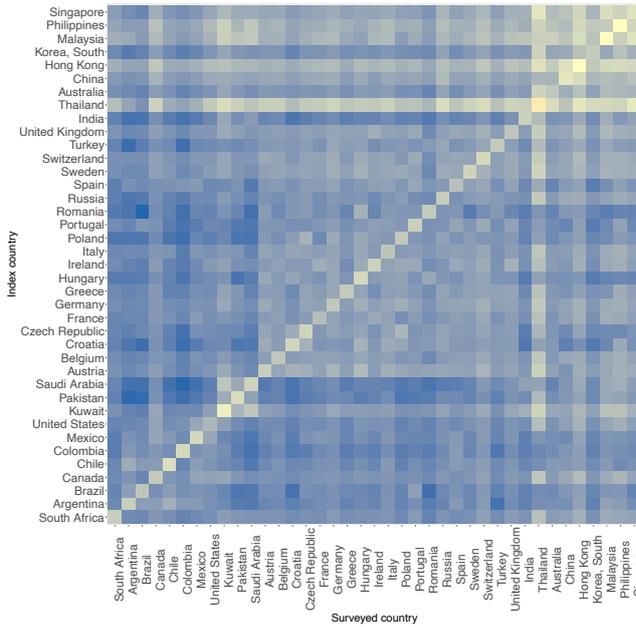
Incidence des infections par bactéries résistantes aux antibiotiques, pour 100000 habitants, par année (échelle log10)

Figure 55. **Scénario 1 : incidence des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (pour 100000 habitants par an) en échelle log10.**

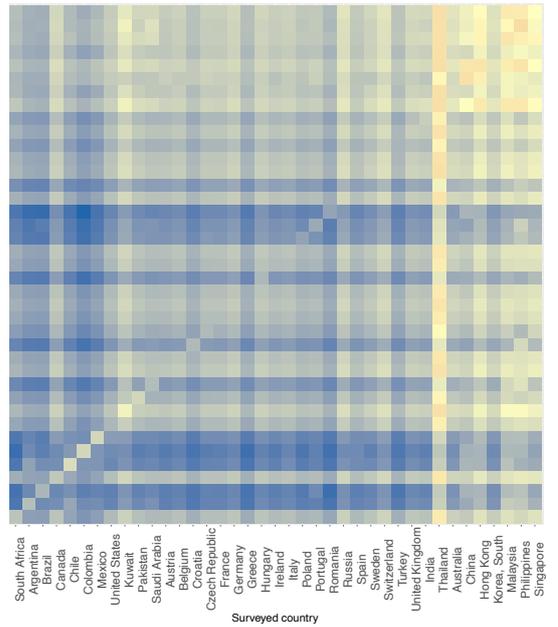
Pays index : pays où l'émergence de la souche résistante aux antibiotiques a eu lieu. **Pays surveillé** : pays où l'incidence est mesurée à 5 (A), 10 (B) ou 20 ans (C). Les pays sont ordonnés par régions du monde, en colonnes et en lignes : Afrique ; Amériques ; Méditerranée orientale ; Europe ; Asie du Sud-Est et Pacifique Ouest.

Scénario 2 – « coût de fitness ». D'après la **figure 56**, le scénario « coût de *fitness* » présente des dynamiques similaires au scénario 1. La **figure 56A** montre que les incidences les plus élevées sont observées dans le pays index ainsi que dans les pays issus du même continent. En effet, une distribution de l'incidence façonnée par le voyage intra-continent est retrouvée, avec des valeurs d'incidences similaires observées en carré (**figure 56A**). A 20 ans, des valeurs homogènes d'incidence sont également retrouvées en colonnes. Les pays présentant les valeurs les plus élevées d'incidence d'infections par les bactéries résistantes aux antibiotiques comme la Thaïlande, la Chine, et les Philippines sont également les pays associés à des taux estimés de transmission intra-pays élevés (**figure 56C**). Néanmoins, les valeurs des incidences à 5, 10 et 20 ans des infections par les *E. coli* résistantes aux carbapénèmes avec un coût de *fitness* associé sont globalement plus faibles qu'en l'absence de ce coût associé (scénario 1).

A. Scénario 2 – 5 ans après l'émergence



B. Scénario 2 – 10 ans après l'émergence



C. Scénario 2 – 20 ans après l'émergence

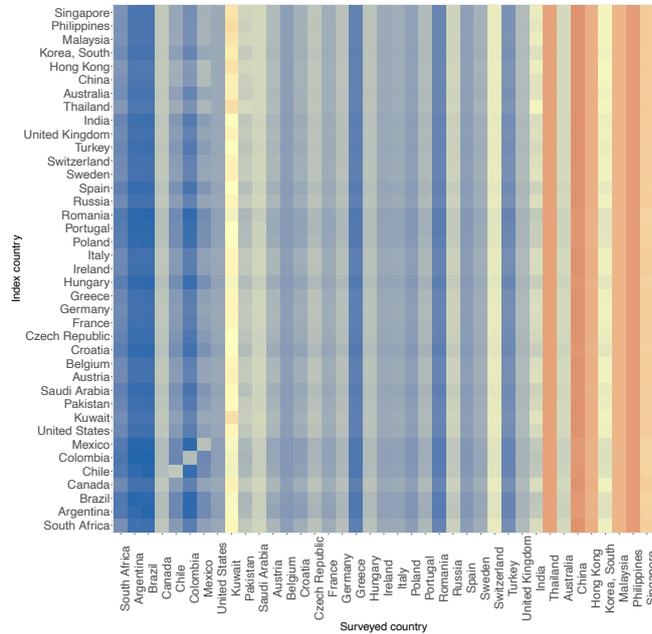
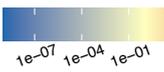
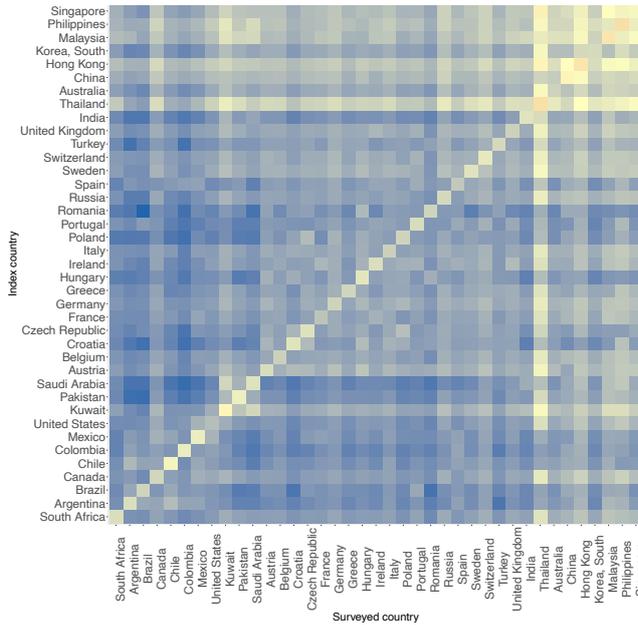


Figure 56. **Scénario 2 : incidence des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (pour 100000 habitants par an).**

Pays index : pays où l'émergence de la souche résistante aux antibiotiques a eu lieu. **Pays surveillé** : pays où l'incidence est mesurée à 5 (A), 10 (B) ou 20 ans (C). Les pays sont ordonnés par régions du monde, en colonnes et en lignes : Afrique ; Amériques ; Méditerranée orientale ; Europe ; Asie du Sud-Est et Pacifique Ouest.

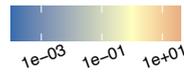
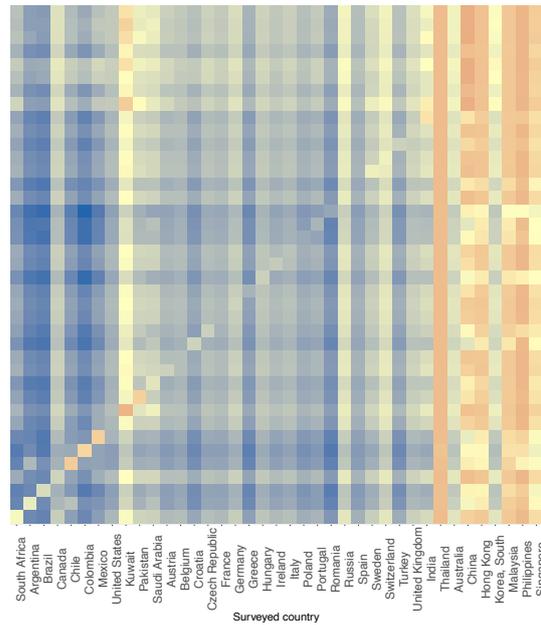
Scénario 3 – « super-transmissible ». D'après la **figure 57**, le scénario « super-transmissible » présente des dynamiques accélérées par rapport au scénario 1. A 10 ans, ce sont déjà les pays caractérisés par un taux de transmission intra-pays élevé qui présentent des valeurs élevées de l'incidence (**figure 57B**). En Asie par exemple, les incidences sont élevées (10 infections par une bactérie résistante/100000 habitants/an), indépendamment du pays index où l'émergence des souches résistante a eu lieu. A 20 ans, des valeurs élevées d'incidence des infections par ces bactéries résistantes aux antibiotiques sont observées, allant jusqu'à 100 infections/100000 habitants/an en Inde ou au Pakistan (**figure 57C**).

A. Scénario 3 – 5 ans après l'émergence



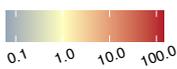
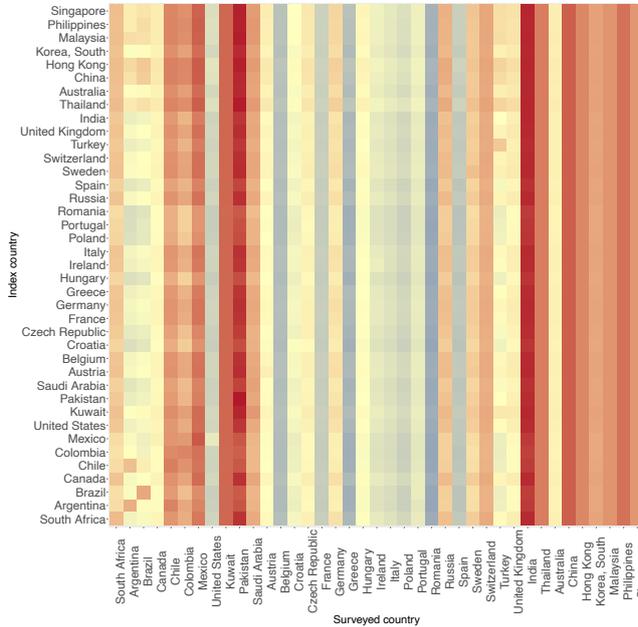
Incidence des infections par bactéries résistantes aux antibiotiques, pour 100000 habitants, par année (échelle log10)

B. Scénario 3 – 10 ans après l'émergence



Incidence des infections par bactéries résistantes aux antibiotiques, pour 100000 habitants, par année (échelle log10)

C. Scénario 3 – 20 ans après l'émergence



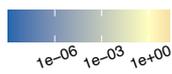
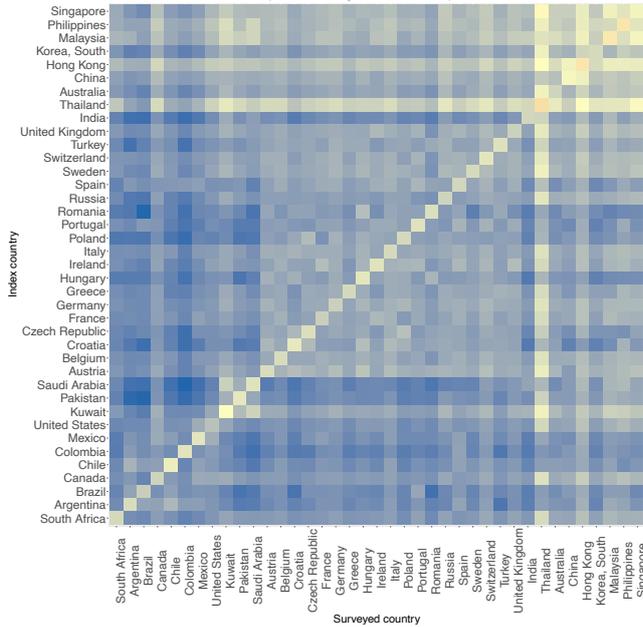
Incidence des infections par bactéries résistantes aux antibiotiques, pour 100000 habitants, par année (échelle log10)

Figure 57. **Scénario 3 : incidence des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (pour 100000 habitants par an).**

Pays index : pays où l'émergence de la souche résistante aux antibiotiques a eu lieu. **Pays surveillé** : pays où l'incidence est mesurée à 5 (A), 10 (B) ou 20 ans (C). Les pays sont ordonnés par régions du monde, en colonnes et en lignes : Afrique ; Amériques ; Méditerranée orientale ; Europe ; Asie du Sud-Est et Pacifique Ouest.

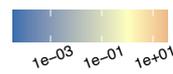
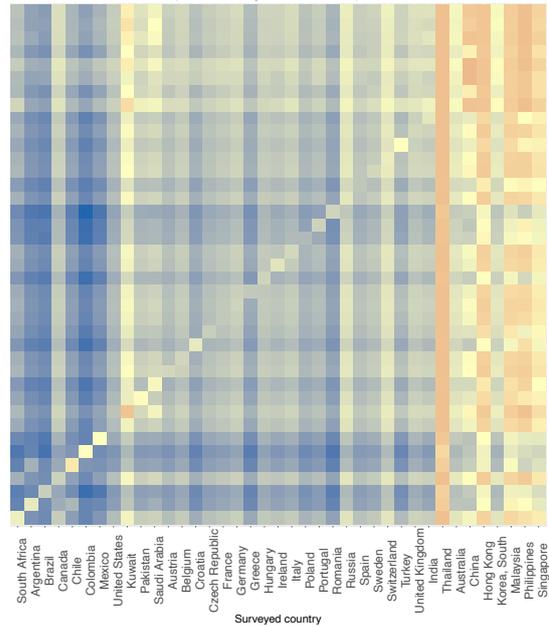
Scénario 4 – « multi-résistance ». D'après la **figure 58**, le scénario « multi-résistance » présente des dynamiques singulières. Ce sont des dynamiques plus rapides que celles observées dans le scénario 1. Des valeurs élevées de l'incidence des infections par les *E. coli* multi-résistantes sont observées dès 10 ans après l'émergence, indépendamment du pays index (**figure 58B**). A 20 ans, les pays où les incidences les plus élevées sont observées ne sont pas les mêmes pays que dans le scénario 1 ni dans le scénario 3 « super-transmissible » (**figure 58C**). Notamment, l'Arabie saoudite est l'un des pays avec les valeurs les plus élevées d'incidence dans le scénario 4, contrairement aux scénarios 1 et 3 (autour de 50 pour 100000 pour le scénario 4, comparé à moins de 10 pour 100000 pour le scénario 1 et 3). Cela pourrait venir de la forte augmentation des taux de traitements par des β -lactamines observée dans ce pays (**figure 46** du **Chapitre 7**).

A. Scénario 4 – 5 ans après l'émergence



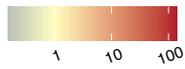
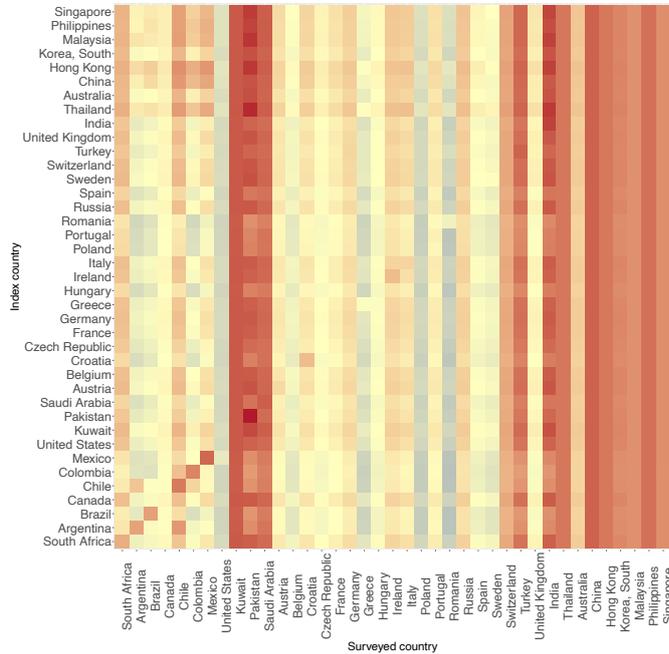
Incidence des infections par bactéries résistantes aux antibiotiques, pour 100000 habitants, par année (échelle log10)

B. Scénario 4 – 10 ans après l'émergence



Incidence des infections par bactéries résistantes aux antibiotiques, pour 100000 habitants, par année (échelle log10)

C. Scénario 4 – 20 ans après l'émergence



Incidence des infections par bactéries résistantes aux antibiotiques, pour 100000 habitants, par année (échelle log10)

Figure 58. **Scénario 4 : incidence des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques (pour 100000 habitants par an).**

Pays index : pays où l'émergence de la souche résistante aux antibiotiques a eu lieu. **Pays surveillé** : pays où l'incidence est mesurée à 5 (A), 10 (B) ou 20 ans (C). Les pays sont ordonnés par régions du monde, en colonnes et en lignes : Afrique ; Amériques ; Méditerranée orientale ; Europe ; Asie du Sud-Est et Pacifique Ouest.

c. Analyse des tendances de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes.

Les tendances sur la période 2004-2021 des taux de résistance aux antibiotiques pour la combinaison des *E. coli* résistantes aux carbapénèmes (CR-Ec) parmi toutes les infections rapportées par ATLAS sont présentées sur la **figure 59**. Elles montrent des taux très faibles stables (moins de 4%) pour toute la période et pour la majorité des 39 pays inclus dans l'étude. Toutefois, une émergence est observée dans quelques pays. En 2021, cinq pays présentent des taux de résistance aux antibiotiques en infection supérieurs à 4% : la Colombie (avec un taux de CR-Ec de 4,11% en 2021, sur 146 souches testées) ; l'Inde (18,75%, sur 496) ; la Malaisie (6,58%, sur 76) ; les Philippines (4,05% sur 74) et la Thaïlande (5,43% sur 129). A noter qu'en 2017, le Pakistan affiche un taux de CR-Ec de 9,52% sur 21 souches testées (pas de données pour 2021). Ces estimations de proportions de résistance aux carbapénèmes doivent cependant être considérées à la lumière du faible nombre de souches collectées par ATLAS.

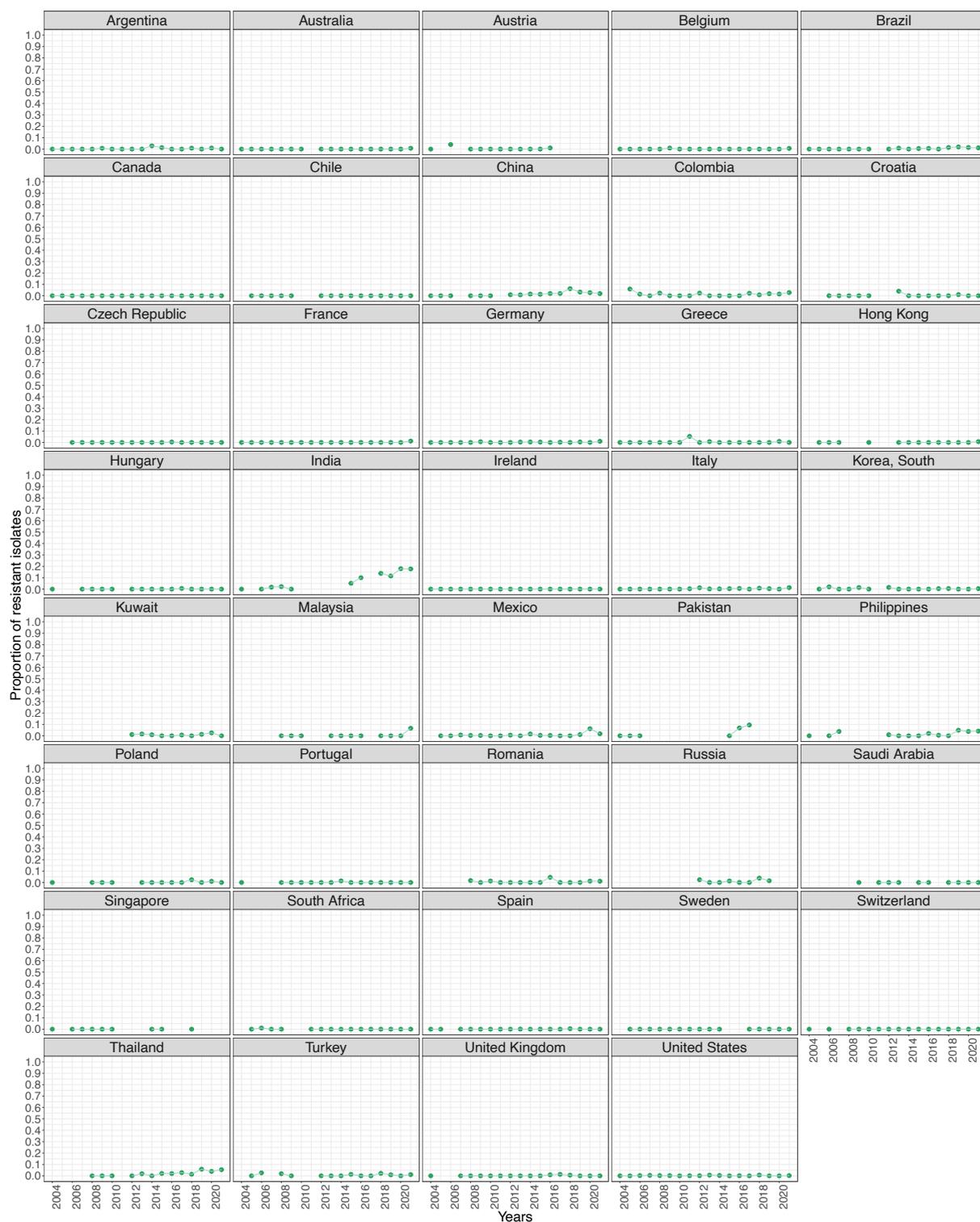


Figure 59. Évolution temporelle des taux de résistance annuels des *E. coli* résistantes aux carbapénèmes (CR-Ec), parmi toutes les infections, sur la période 2004-2021.

Données issues de la base ATLAS, 2004-2021.(136)

4. Discussion.

a. Résultats principaux de l'étude.

Dans ce chapitre, une étude de simulation est réalisée pour évaluer quatre scénarios plausibles de dissémination à l'échelle mondiale de clones bactériens de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes émergents dans la communauté. Cette émergence hypothétique en population viendrait de l'acquisition par transfert horizontal d'un gène de résistance aux carbapénèmes et de son maintien dans des populations de *E. coli* déjà en circulation. L'hypothèse principale ici est donc que ces bactéries se transmettent et infectent les populations hôtes de manière similaire aux *E. coli* productrices de BLSE. Dans ce contexte, j'utilise le modèle précédemment calibré pour effectuer cette étude de simulation.

A travers les résultats présentés, je constate que le voyage joue un rôle significatif au début d'une émergence pour une résistance aux antibiotiques acquise chez une bactérie qui circule déjà dans la communauté. Néanmoins, le rôle du voyage s'estompe avec le temps, plus ou moins rapidement selon les scénarios testés. Par la suite, c'est la transmission inter-individuelle intra-pays qui joue un rôle prépondérant dans les niveaux d'incidence des infections par les *E. coli* résistantes aux carbapénèmes. Ces résultats sont confortés par les analyses de sensibilité multivariées réalisées dans le chapitre précédent. En effet, les sorties épidémiologiques du modèle sont sensibles aux paramètres issus de la matrice de voyage dans un contexte d'émergence ; mais peu sensibles à ces mêmes paramètres lorsque qu'un contexte endémique est pris en compte.

Des données plus récentes de surveillance issues du programme ATLAS ont permis de mettre en contexte les résultats issus de l'étude de simulation. Ainsi, des tendances émergentes pour les *E. coli* résistantes aux carbapénèmes seraient déjà observées en clinique dans certains pays tels que la Colombie, l'Inde, la Malaisie, le Pakistan, les Philippines ou la Thaïlande. Ces données confirment les résultats préliminaires hypothétiques obtenus dans l'étude de simulation. Les pays où la résistance aux carbapénèmes chez *E. coli* parmi les infections émerge en premier sont pour la plupart des pays situés sur le continent asiatique ; et où les taux de transmission

estimés pour les *E. coli* productrices de BLSE sont aussi les plus élevés. Dans la littérature, certaines études rapportent également des prévalences significatives en portage des *E. coli* résistantes aux carbapénèmes, notamment au Pakistan avec 14,4% de portage sain dans la communauté en 2018-2019.(316) Étudier la dissémination potentielle d'une résistance émergente en se basant sur des données de résistance aux antibiotiques endémique a donc un intérêt potentiel pour le contrôle à l'échelle mondiale de la résistance aux antibiotiques.

Ces résultats soulèvent des questions liées à la surveillance et à la détection de bactéries résistantes aux antibiotiques émergentes en population. D'abord, les résultats montrent que les incidences élevées d'infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques émergentes observées à long terme dans un pays ne sont pas indicatives du pays index d'où l'émergence a lieu. Dans notre cas, elle est d'avantage le reflet des niveaux élevés de transmission intra-pays. Les données de surveillance de la résistance phénotypique aux antibiotiques en infection ont donc une valeur limitée pour inférer rapidement le pays d'origine d'une émergence de bactérie résistante aux antibiotiques. Des approches d'épidémiologie moléculaire à partir de l'étude de génomes de souches bactériennes en portage seraient ici plus à même de détecter un pays d'origine potentiel. Par ailleurs, lorsqu'une résistance à un nouvel antibiotique chez une espèce bactérienne émerge, il pourrait être important de mettre en place en clinique une surveillance de la résistance à ce même antibiotique chez d'autres espèces au sein de la famille bactérienne en question. En effet, la mobilité intra-famille des gènes de résistance aux antibiotiques chez les Entérobactéries est documentée, notamment des transferts de plasmides encodant des BLSE et des carbapénèmases entre *K. pneumoniae* et *E. coli*.(317) Malgré ces connaissances, les conditions favorables au succès de ces transferts horizontaux et au maintien en population de plasmides arborant des carbapénèmases restent encore inconnues. De futures études génomiques sont nécessaires pour mieux comprendre ces risques d'acquisition de carbapénèmases par des souches de *E. coli* déjà multi-résistantes. D'après le séquençage de génomes de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes de différentes lignées, une étude a ainsi montré que des mutations spécifiques précèdent fréquemment l'acquisition réussie de gènes de carbapénèmases par ces souches.(318) Les auteurs suggèrent également que ce processus n'a pas encore eu lieu dans le lignage à haut risque épidémique ST131.(318)

b. Forces et limites.

L'étude de simulation présentée ici a permis d'explorer des scénarios de dissémination planétaire selon différentes caractéristiques de clones résistants aux antibiotiques émergents et de confronter ces scénarios à des données issues de la surveillance des *E. coli* résistantes aux carbapénèmes en infection. Ces simulations pourraient être appliquées à d'autres bactéries qui présenteraient un risque pour la santé publique, du fait de leur aptitude à acquérir horizontalement de nouveaux gènes de résistance aux antibiotiques et de leur capacité à diffuser rapidement à l'échelle planétaire.

Il est important de mentionner les limites suivantes. Dans ce travail, c'est la transmission clonale des *E. coli* résistantes aux carbapénèmes qui est modélisée. En réalité, des acquisitions fréquentes de plasmides et de gènes de carbapénémases sont observées chez *E. coli*.⁽³¹⁹⁾ Des perspectives de recherche pourraient intégrer la modélisation de la transmission des plasmides en plus de celles des clones. Ensuite, tous les pays du monde ne sont pas inclus dans l'analyse, limitant les possibilités de généraliser les résultats. De plus, l'extrapolation linéaire effectuée pour obtenir des taux de traitements par les carbapénèmes sur 20 ans a probablement surestimé la consommation future de ces antibiotiques. Enfin, l'incertitude dans les résultats des simulations repose principalement sur les valeurs d'entrée du modèle, qui sont issues de la calibration présentée dans le chapitre 7. Comme discuté précédemment, ces valeurs estimées peuvent être biaisées par les données de prévalence en portage des *E. coli* productrices de BLSE rapportées dans la méta-analyse de Bezabih et collègues,⁽²⁴⁸⁾ et il sera nécessaire de re-simuler les différents scénarios lorsque de nouvelles données de portage seront disponibles.

c. Conclusion.

L'émergence de souches de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes est un processus complexe, impliquant de nombreuses étapes telles que des mutations, des recombinaisons, ou des acquisitions de gènes, ainsi qu'une forte sélection par différentes β -lactamines. Leur dissémination planétaire hypothétique est tout aussi complexe et invoque des mécanismes tels

que la capacité de ces souches à se transmettre, à coloniser l'hôte et à provoquer des infections. Cette étude de simulation illustre la variabilité des scénarios de dissémination planétaire selon les caractéristiques de clones émergents, selon qu'ils soient faiblement transmis, fortement transmis ou multi-résistants. Ces résultats contribuent à l'évaluation de futurs risques pour la santé publique.

5. Valorisation du travail de thèse.

Un article scientifique correspondant aux travaux présentés dans les chapitres 7 et 8 est en cours de rédaction.

CHAPITRE 9.

DISCUSSION ET PERSPECTIVES DES TRAVAUX DE THÈSE.

1. Principaux résultats et contributions de la thèse.

a. Compréhension épidémiologique par combinaison bactérie-antibiotique.

Les études écologiques quantifiant les associations entre les taux de résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale et différents facteurs n'analysent généralement que des données issues d'une, deux ou trois espèces bactériennes.(167, 170, 177, 178) Elles n'utilisent pas non plus de données longitudinales, empêchant la quantification des variations inter-pays sur de longues périodes. Mon premier travail de thèse propose une étude écologique qui permet une analyse la plus exhaustive possible de ces associations, à partir de données issues de 51 pays sur tous les continents, 14 années, et 13 combinaisons bactéries-antibiotiques d'importance clinique. Mes résultats soulignent que les facteurs associés aux dynamiques mondiales de résistance aux antibiotiques varient fortement selon les espèces bactériennes. Notamment, ils montrent que les associations consommation-résistance aux antibiotiques sont fortement bactéries-antibiotiques dépendantes. Bien que je retrouve l'association entre consommation d'antibiotiques élevée et fréquence élevée de *S. pneumoniae* résistantes aux pénicillines et aux macrolides, cette association n'est pas retrouvée pour les Entérobactéries résistantes aux céphalosporines de troisième génération. Pour ces combinaisons, ce sont la qualité du système de santé, la température annuelle moyenne ou le pourcentage de la population exposée à des événements climatiques extrêmes qui semblent être associées aux taux de résistance aux antibiotiques observés.

Malgré certaines limites de cette étude, la comparaison de nos résultats à ceux d'autres études écologiques publiées plus récemment en valide les conclusions. Zhou et collègues retrouvent des résultats bactéries-dépendants similaires aux nôtres : la résistance aux antibiotiques chez les Entérocoques est associée à très peu des facteurs testés ; la consommation d'antibiotiques est fortement associée à la résistance chez le pneumocoque comparé aux autres espèces ;

enfin, la résistance aux antibiotiques chez les Entérobactéries est également associée à la température annuelle moyenne.(185) Allet et collègues retrouvent également une association positive entre consommation de carbapénèmes et résistance aux carbapénèmes chez *A. baumannii* ; et aucune association entre consommation de céphalosporines et résistance aux céphalosporines de troisième génération chez *E. coli* et *K. pneumoniae*.(168) Néanmoins, ils trouvent une association significative positive entre consommation de glycopeptides et résistance à la vancomycine chez les Entérocoques, absente dans mon étude. Globalement, mes résultats et ceux d'autres études suggèrent que pour des bactéries résistantes aux antibiotiques endémiques en population, comme *E. coli* résistantes aux céphalosporines de troisième génération, ce sont les facteurs influençant leur transmission plutôt que leur sélection qui sont corrélés significativement aux variations géographiques des taux de résistance aux antibiotiques observés en clinique.

b. Facteurs associés aux dynamiques mondiales de *E. coli* résistantes aux antibiotiques endémiques.

Compte tenu de ces résultats, je me suis donc intéressée à une bactérie spécifique : *E. coli* résistantes aux antibiotiques, membre de l'ordre des Enterobacterales. Au travers de ma revue systématique de la littérature, j'ai identifié 18 études de modélisation mathématique portant sur la transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques dans la communauté. Ces études utilisent principalement deux structures de modèles distinctes : des modèles formalisant la transmission des Enterobacterales résistantes aux antibiotiques uniquement, sans prise en compte de compétition écologique ; ou des modèles formalisant une compétition populationnelle entre souches sensibles et souches résistantes aux antibiotiques, introduisant des coûts de *fitness* plus ou moins élevée associée à cette résistance. Peu d'entre elles calibrent leurs modèles à des données empiriques spécifiques à ces espèces bactériennes et à ce contexte de transmission.

Dans mon troisième travail de thèse, je propose donc un modèle mathématique spécifique à la transmission en communauté de la résistance aux antibiotiques chez *E. coli*. Ce modèle formalise la transmission des *E. coli* résistantes aux antibiotiques, et prend en compte un certain

degré de compétition intra-hôte avec une co-colonisation de souches commensales sensibles et résistantes aux antibiotiques. A ma connaissance, c'est l'un des premiers modèles compartimentaux déterministes en métapopulation de la transmission intra- et inter-pays des *E. coli* productrices de BLSE à l'échelle planétaire. C'est aussi la première fois que des données réelles de consommation d'antibiotiques et de mobilité internationale de cette ampleur sont intégrées dans un modèle de sélection et de transmission de la résistance aux antibiotiques. L'hétérogénéité des dynamiques inter-pays observée chez les *E. coli* productrices de BLSE est encore peu comprise et peu de modèles ont essayé de la reproduire.(212, 310) En calibrant le modèle à des données mondiales de résistance en infection et en portage sain, je montre que ces dynamiques pourraient être expliquée par des variations dans les contextes locaux de transmission et éventuellement par des souches résistantes aux antibiotiques circulantes différentes, plutôt que par des différences inter-pays de sélection par les antibiotiques consommés ou d'importation par les voyages.

Dans cette thèse, j'ai adopté deux approches de modélisation qui apportent différents éclairages sur l'hétérogénéité mondiale de la résistance aux antibiotiques pour des bactéries résistantes aux antibiotiques endémiques. La modélisation statistique m'a permis d'analyser avec un même modèle plusieurs combinaisons bactéries-antibiotiques au cours du temps et de l'espace. La modélisation dynamique requiert quant à elle des hypothèses mécanistes qui doivent être bactérie-spécifiques, rendant une analyse globale multi-espèces impossible. Cependant, elle permet d'explorer des mécanismes à l'origine de la sélection, de l'évolution et de la transmission de la résistance aux antibiotiques en population. Des extensions à ce modèle de transmission peuvent être envisagées. Tout d'abord, des facteurs spécifiques favorisant la colonisation des *E. coli* productrices de BLSE pourraient être ajoutés au modèle, afin de quantifier leur potentielle influence sur la force de colonisation. Par exemple, l'introduction d'effets aléatoires sur le taux de transmission β quantifiant l'effet de la température annuelle de chaque pays permettrait de lier les résultats issus de l'étude écologique à l'étude de modélisation mécaniste. Puis, la quantification des différentes voies de transmission permettrait de discriminer les transmissions lors de contacts inter-humains des acquisitions par transferts horizontaux de gènes au sein du microbiote notamment. Mais la modélisation de la

transmission de plasmides entre espèces bactériennes reste un défi actuellement, à la fois due à un manque de données *in vivo* quantifiant la réalité de ce processus et à la complexité d'intégrer de multiples mécanismes intra-hôtes aux modèles inter-hôtes.(281) Enfin, le modèle spécifique à *E. coli* pourrait être adapté pour refléter la transmission des *K. pneumoniae* productrices de BLSE, qui présentent des dynamiques plus épidémiques et plus fortement influencées par la transmission inter-individuelle, notamment à l'hôpital.(258, 259) Cela impliquerait de nouvelles hypothèses, par exemple la modification de la proportion de la population porteuse saine de *K. pneumoniae*, qui est différente de celle de *E. coli* ; ou l'inclusion de compartiments spécifiques à la transmission et à la consommation d'antibiotiques à l'hôpital.

c. Dissémination planétaire de bactéries résistantes aux antibiotiques émergentes.

Les travaux issus de cette thèse suggèrent que les voyages internationaux impactent peu les dynamiques mondiales des bactéries résistantes aux antibiotiques quand elles sont endémiques, comme pour les *E. coli* productrices de BLSE. Le risque lié à la colonisation par de telles bactéries durant des séjours à l'étranger serait donc individuel, à travers un risque d'infection, et localisé, à travers un risque de transmission au sein des foyers. Il semblerait aussi que la durée de portage de souches de *E. coli* productrices de BLSE acquises lors de voyages soient plus courtes que chez des patients de retour d'hospitalisation par exemple.(269, 270) Dans un dernier travail, une étude de simulation m'a permis d'explorer la dissémination planétaire hypothétique de différents clones émergents de *E. coli* résistantes aux carbapénèmes. Au contraire d'un scénario endémique, je montre à travers cette étude que le voyage joue un rôle sur les dynamiques mondiales précoces d'une résistance aux antibiotiques émergente. Le voyage apparaît donc comme un facteur de risque pertinent à prendre en compte pour le contrôle de la dissémination de la résistance aux carbapénèmes chez les Entérobactéries, encore considérée comme émergente aujourd'hui.

Dans ce contexte, la modélisation mathématique pourrait aider à la prise de décision en santé publique. Par exemple, quelques vaccins en phase clinique sont à l'étude contre les *E. coli*

pathogènes extra-intestinales.(320) Ici, de futures études de modélisation pourraient évaluer l'efficacité de différentes stratégies de vaccination pour diminuer la prise d'antibiotiques lors de voyages et ainsi diminuer le risque d'acquisition de bactéries résistantes aux antibiotiques.(321) Pour le contrôle nosocomial de la résistance aux antibiotiques, la modélisation pourrait proposer des analyses coût-efficacité pour différentes stratégies de dépistage à l'hôpital chez des patients de retour de voyages, par exemple selon les zones endémiques visitées. En France, un patient hospitalisé dans un pays étranger puis rapatrié est soumis à un dépistage de bactéries commensales résistantes aux antibiotiques.(119) Dans le cas où aucune hospitalisation à l'étranger n'est renseignée, un patient revenant d'un voyage à l'international n'est quant à lui pas systématiquement soumis à des tests.(119)

d. Des mesures de contrôle adaptées selon la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Les facteurs spatio-temporels favorisant la résistance aux antibiotiques sont spécifiques aux combinaisons bactéries-antibiotiques, au moment depuis lequel ces bactéries résistantes aux antibiotiques circulent en population et aux contextes de transmission. Selon la situation, les mesures visant à réduire les taux de résistance aux antibiotiques devraient sans doute être adaptées. Dans les cas où la pression antibiotique est le principal moteur de la résistance, des mesures de réduction de la prescription de certaines classes d'antibiotiques en communauté pourraient conduire à une diminution de la résistance – il y aurait alors réversibilité. Néanmoins, de nombreux paramètres comme le coût de *fitness* associé à cette résistance ou la co-sélection par d'autres antibiotiques peuvent influencer cette réversibilité. Mes résultats suggèrent ainsi qu'une diminution de la consommation d'antibiotiques pourrait ne pas être suivie nécessairement par une réduction de la résistance aux antibiotiques en communauté. C'est le cas notamment pour des souches résistantes aux antibiotiques qui circulent déjà à des niveaux élevés et qui sont très adaptées, avec un faible coût de *fitness* associé à la résistance. Ici, des interventions plus appropriées pourraient être celles qui visent à diminuer la transmission inter-humaine, comme une meilleure hygiène au sein des foyers – pertinente pour *E. coli* ;(261) ou la réduction de la transmission nosocomiale – pertinente pour *K. pneumoniae*.(258, 259)

Dans l'ensemble, la force de la sélection, le type et l'intensité des coûts de *fitness*, ainsi que l'étendue de la compétition entre les souches résistantes et sensibles aux antibiotiques, sont autant de facteurs qui modifient la dynamique de l'évolution de la résistance aux antibiotiques. Dans un contexte de soutien à la prise de décision en santé publique, la construction de modèles mathématiques spécifiques à chaque espèce bactérienne (tant dans les mécanismes inclus que dans les paramètres utilisés) est indispensable. Comme souligné par Knight et collègues, une des limites principales à la conception de tels modèles est l'accès à des données épidémiologiques pertinentes pour paramétrer, calibrer ou valider ces modèles.(310) La collecte de données est donc un maillon manquant crucial aujourd'hui.

2. Perspectives pour la modélisation épidémiologique de la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques.

L'émergence de la résistance aux antibiotiques dans les populations bactériennes et leur dissémination planétaire nous rappelle que ces micro-organismes sont des êtres vivants qui évoluent à une vitesse qui peut impacter significativement les interventions en santé publique.(322) Pour mieux comprendre et prédire cette évolution, l'apport de nouvelles données, telles que les données génomiques ou les données de santé nationales, couplé à des développements méthodologiques constituent des perspectives prometteuses de modélisation.

a. Données génomiques et apport à la compréhension des chaînes de transmission.

Outre les données phénotypiques comme celles que j'ai pu exploiter dans la base ATLAS, les données génomiques issues du séquençage de souches bactériennes apportent des informations complémentaires et essentielles à la compréhension de l'évolution et de la transmission de la résistance aux antibiotiques. Avec l'usage croissant et les coûts associés décroissants du séquençage à haut débit dans le monde, ces données pourraient bientôt faire partie intégrante de la surveillance supranationale en routine de la résistance aux antibiotiques.(323) Ainsi, la génomique permet une surveillance des bactéries à différentes échelles allant de la lignée au type de séquence multi locus du *core* génome (cgMLST), et présente un niveau de résolution permettant d'identifier des souches « génomiquement » identiques. Elle facilite également la détection des déterminants génétiques de la résistance aux antibiotiques et de leurs vecteurs tels que les plasmides.

Les analyses phylogénétiques permettent l'étude de telles données génomiques, le plus souvent visualisées sous forme d'arbres. La phylogénie établit des distances génétiques et des relations de parenté entre les souches bactériennes échantillonnées, sur la base des différences entre leurs génomes résultant de mutations.(324) Dans un contexte clinique, elles peuvent être utilisées pour déterminer si des infections bactériennes proviennent d'une même source.(324)

Se basant sur la phylogénie, la phylodynamique est une discipline plus récente qui permet de relier l'évolution de ces séquences génétiques à une chaîne de transmission inter-hôtes. A travers l'explicitation de modèles de mutations génétiques, d'évolution intra-hôte, de transmission et dans certains cas d'observation, elle permet l'estimation de paramètres épidémiques pertinents à partir de données épidémiologiques et génomiques.(325)

Très utilisées dans le contexte des épidémies virales (Ebola, COVID-19, etc.), les méthodes de phylodynamique restent encore peu développées et utilisées chez les bactéries.(326) Ceci est notamment dû à des taux de substitutions plus faibles comparés aux virus, et à une diversité intra-hôte plus élevée, ce qui rend plus complexe la reconstruction de chaînes de transmission à de courtes échelles temporelles.(325–327) De plus, les résultats issus d'approches de phylodynamique sont fortement dépendants de l'échantillonnage de la population d'intérêt.(327) Dans le cas des bactéries, le rôle des porteurs asymptomatiques dans les chaînes de transmission rend d'autant plus complexe cet échantillonnage. Néanmoins, quelques exemples d'études de la transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques à partir de données génomiques et épidémiologiques ont été publiées. En séquençant plusieurs échantillons par patient, une étude a par exemple reconstruit des chaînes de transmission de la colonisation par *S. aureus* résistants à la méticilline à l'hôpital.(328) Couplé à des stratégies d'échantillonnage pertinentes, l'apport de la génomique et de la phylodynamique pourraient être crucial pour une meilleure compréhension de la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques dans certaines populations, et ce à différentes échelles temporelles et géographiques.

b. Une diversité de données pour l'étude des risques individuels d'acquisition.

Bien que pertinents dans le risque d'acquisition des bactéries résistantes aux antibiotiques, les mécanismes d'interaction et de compétition intra-hôte sont en général peu explicités dans les modèles épidémiologiques de transmission de ces bactéries en population.(212) Quelques études existent, mais formalisant plutôt la transmission à l'hôpital. DR Smith et collègues montrent notamment qu'en prenant en compte les interactions avec le microbiote commensal,

l'acquisition endogène de la résistance aux antibiotiques, par la sélection antibiotique de souches résistantes déjà présentes mais sous dominantes, est une voie importante d'acquisition des *E. coli* productrices de BLSE.(305) Le peu de modèles développés qui explicitent ces liens entre dynamiques intra- et inter-hôtes pourraient s'expliquer par le manque de connaissances du rôle exact du microbiote dans l'acquisition de la résistance aux antibiotiques. Dans ce contexte, l'utilisation de données métagénomiques pour nourrir ces modèles pourraient constituer des perspectives de recherche intéressantes.(93, 285) En effet, la métagénomique est le résultat du séquençage d'un échantillon environnemental dans son entièreté, au contraire du séquençage d'une souche bactérienne unique. Elle fournit des informations sur la structure d'une communauté bactérienne (richesse et distribution des espèces), avec une dimension fonctionnelle. Elle est ainsi fréquemment utilisée dans l'analyse des microbiotes humains.(329) Des données métagénomiques de suivi longitudinal de la composition du microbiote, avec ou sans dysbiose due aux antibiotiques, issues d'expérimentation animale pourrait par exemple servir à paramétrer les dynamiques intra-hôtes de ces modèles.

Outre les données métagénomiques, l'exploitation des bases de données nationales de remboursement des soins pourrait également permettre de prendre en compte dans les modèles l'hétérogénéité des risques d'acquisition et d'infection par des bactéries résistantes aux antibiotiques. De telles bases de données permettent en effet l'accès à des trajectoires individuelles de soins et d'usages d'antibiotiques en ville et à l'hôpital au sein d'un pays. En France par exemple, c'est le Système National des Données de Santé (SNDS) qui met à disposition ces informations.(330) Ces parcours individuels de soin contribuent à une compréhension plus fine des comportements de consommation d'antibiotiques par âge, sexe ou comorbidités ou des contextes d'acquisition des infections par des bactéries résistantes aux antibiotiques et des taux de mortalité associées.(331, 332) Ces informations, non disponibles dans les données agrégées rapportées par les systèmes de surveillance supranationale, pourraient par exemple être intégrées dans des modèles individu-centrés de transmission de bactéries résistantes aux antibiotiques dans des populations à l'hôpital ou en foyer.

c. Perspectives « Une Seule Santé ».

La perspective « Une Seule Santé » suggère que la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques doit être considérée conjointement dans tous les écosystèmes où elles circulent. Dans ce contexte, intégrer les dynamiques d'acquisition de ces bactéries depuis l'environnement et les animaux dans les modèles de transmission inter-humaine est une perspective de recherche importante.(212) Ces modèles de transmission devraient être adaptés selon la bactérie résistante aux antibiotiques à étudier. Par exemple, des dynamiques « sources-puits » où la bactérie est la source et l'hôte humain le puits sont particulièrement pertinentes à prendre en compte pour des bactéries zoonotiques qui ne se transmettent pas entre hôtes, telles que *Campylobacter*.(212) Les transmissions animaux-humains faibles mais significatives peuvent également avoir lieu, comme cela pourrait être le cas pour les *E. coli* productrices de BLSE.(212) Les approches de phylodynamique permettent également d'inférer les voies de transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques à travers leurs différents écosystèmes.(333, 334) Une étude analysant des données phénotypiques et génotypiques de *E. coli* résistantes aux antibiotiques issues de selles humaines et canines, échantillonnées au sein d'un environnement urbain, a ainsi permis de fournir des preuves de multiples événements de partage de ces bactéries entre les humains et les chiens.(333)

Pour nourrir ces modèles épidémiologiques et de phylodynamique, des données échantillonnées de manière robuste sont essentielles. Le programme Tricycle de l'OMS permet un tel cadre d'échantillonnage robuste. Ce programme, mis en place en 2021 et actif à l'heure actuelle dans 19 pays, est un système de surveillance phénotypique et génomique des *E. coli* productrices de BLSE. Il a notamment pour but d'améliorer la compréhension de leur transmission entre différents secteurs que sont les humains (hôpital et communauté), la chaîne alimentaire (animaux) et l'environnement.(335) Les données collectées à travers ce programme incluent les taux de résistance en portage et en infection chez l'humain, en portage chez la volaille et dans les eaux usées près des marchés. Des résultats préliminaires en Indonésie suggèrent une omniprésence des *E. coli* productrices de BLSE dans les eaux usées notamment.(336)

d. Perspectives de modélisation à l'échelle mondiale.

Mes travaux reposent principalement sur l'étude de données de résistance phénotypique aux antibiotiques à l'échelle mondiale, issues du programme ATLAS. Comme illustré dans cette thèse, ce programme présente certaines limites mais peut néanmoins compléter les programmes de surveillance issus d'acteurs publics qui possèdent à l'heure actuelle une couverture spatiale (EARS-Net) ou temporelle (GLASS) plus restreinte. Pour ATLAS, une meilleure transparence dans les méthodes d'échantillonnage des souches bactériennes ainsi que dans le recrutement des centres impliqués (hôpitaux, laboratoires) permettraient de mieux se représenter la couverture géographique intra-pays de la surveillance. Dans quelques années, les études écologiques et les modèles mathématiques profiteront des données de qualité provenant du système de surveillance supranationale de la résistance aux antibiotiques issues du programme GLASS qui aura alors un recul temporel suffisant.(133) Théoriquement, ce programme vise une couverture géographique mondiale presque exhaustive.

De plus, le programme GLASS promet également une diversité de données collectées (résistance phénotypique et génomique pour des souches d'infections et de portage) qu'il sera intéressant d'analyser pour comprendre plus finement l'hétérogénéité spatio-temporelle mondiale de la résistance aux antibiotiques. A travers le couplage de telles données génomiques et métadonnées sur les lieux et dates d'échantillonnage, les approches de phylogéographie devraient également permettre d'inférer l'origine géographique de certains clones bactériens. Ces approches permettront par exemple de quantifier la transmission horizontale de gènes de résistance et d'évaluer le rôle de ces transferts dans la dissémination mondiale des bactéries résistantes aux antibiotiques. Une étude d'épidémiologie moléculaire portant sur 3304 souches de *Shigella sonnei* productrices de BLSE, prélevées à la suite d'une épidémie en 2021 au Royaume-Uni, mais aussi en Australie, Belgique, France et États-Unis a ainsi permis de révéler une épidémie connectée internationalement avec un ancêtre commun le plus récent datant de 2018 portant un plasmide de résistance associé à un faible coût de *fitness*.(337) Ce plasmide avait précédemment été observé dans des sous-lignées associées aux voyages de *Shigella flexneri*.(337)

3. Conclusions.

De nombreux défis restent à relever pour modéliser de manière fiable l'évolution de la résistance aux antibiotiques à l'échelle mondiale. Selon l'espèce bactérienne en jeu, les modèles de transmission devront notamment trouver la balance optimale entre la prise en compte de la compétition écologique des souches résistantes et sensibles aux antibiotiques et la co-sélection de la résistance aux antibiotiques avec d'autres traits génétiques qui pourrait atténuer cette compétition et promouvoir leur maintien en population en l'absence d'antibiotiques. Des avancées méthodologiques seront également nécessaires pour le couplage de données épidémiologiques et génomiques dans ces modèles, ce qui apportera un éclairage nouveau sur la transmission locale et mondiale des gènes de résistance et des bactéries résistantes aux antibiotiques. Ces perspectives permettront de mieux guider les actions de santé publique pour limiter l'émergence et la dissémination de bactéries résistantes aux antibiotiques d'importance clinique.

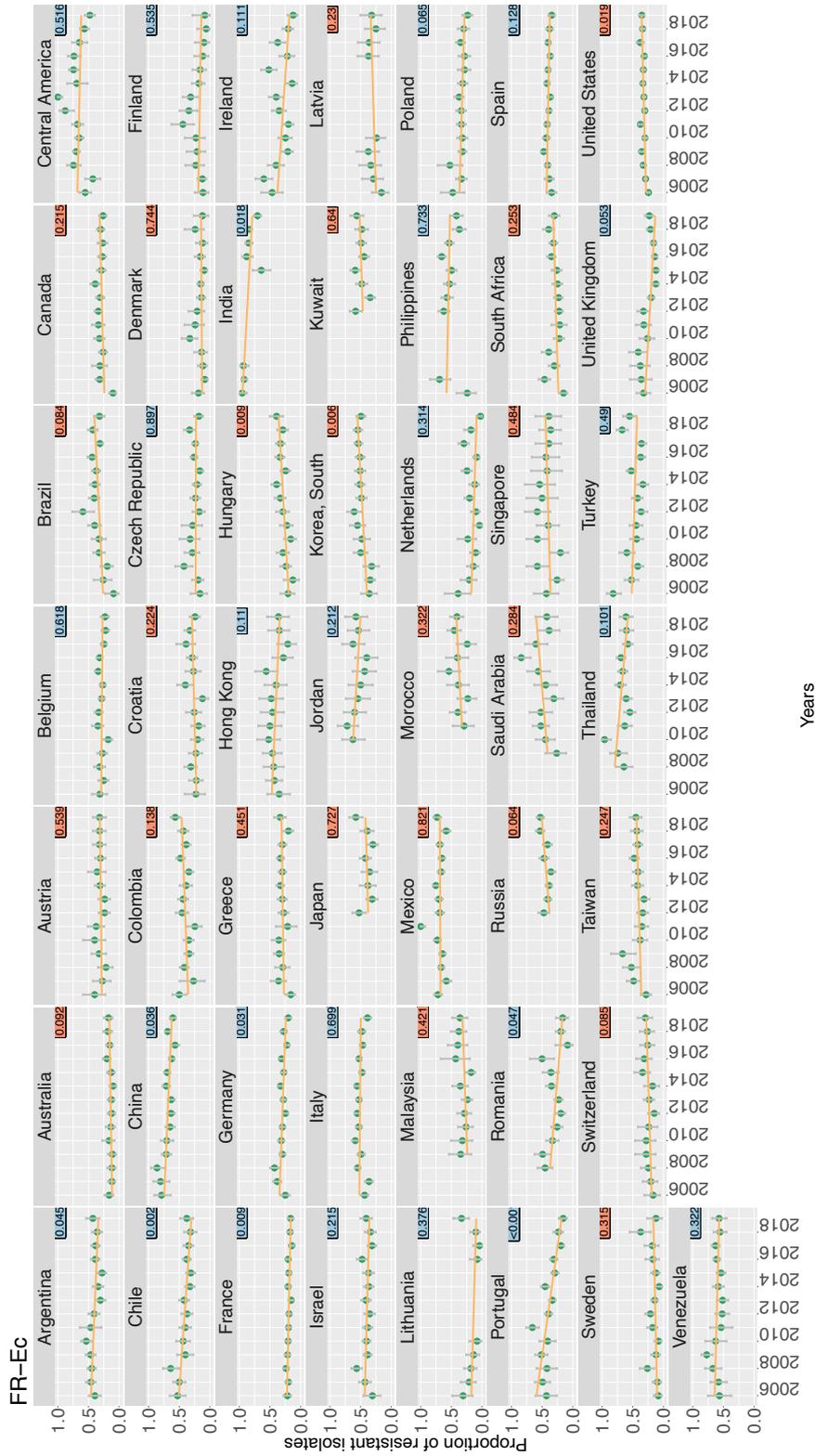
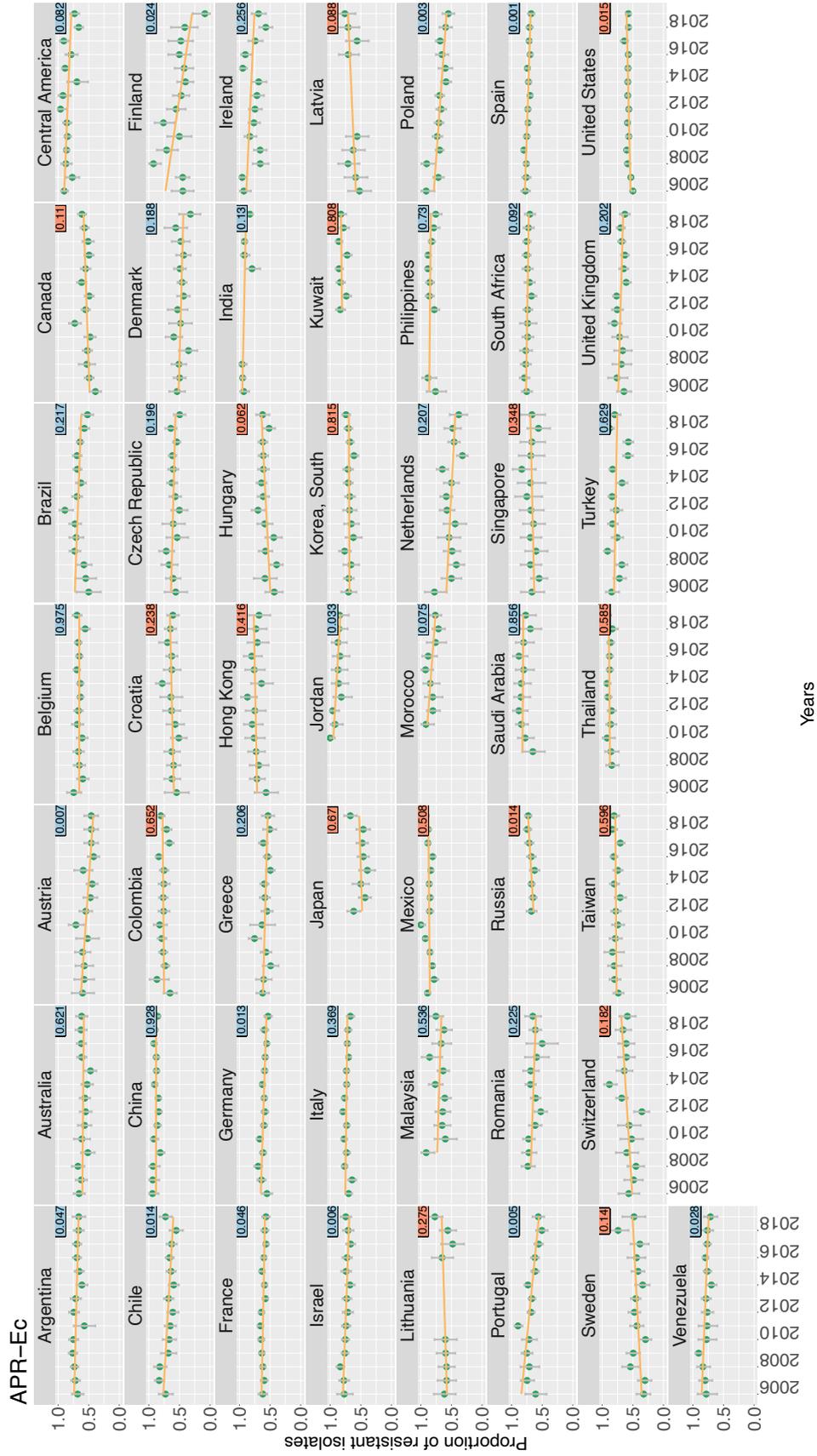


Figure A1. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison FR-Ec.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.



Years

Figure A2. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison APR-Ec.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

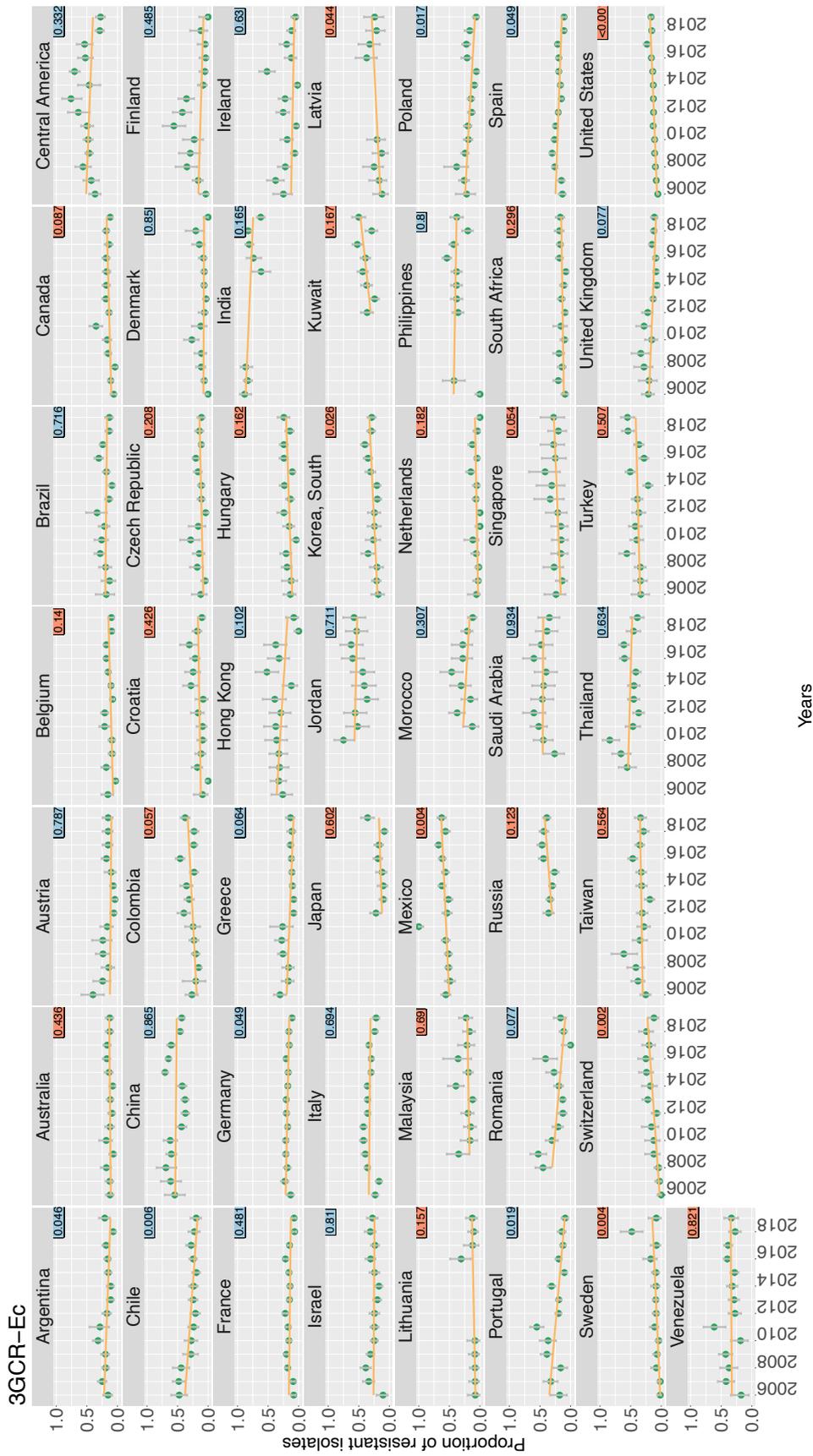


Figure A3. Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison 3GCR-Ec.

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

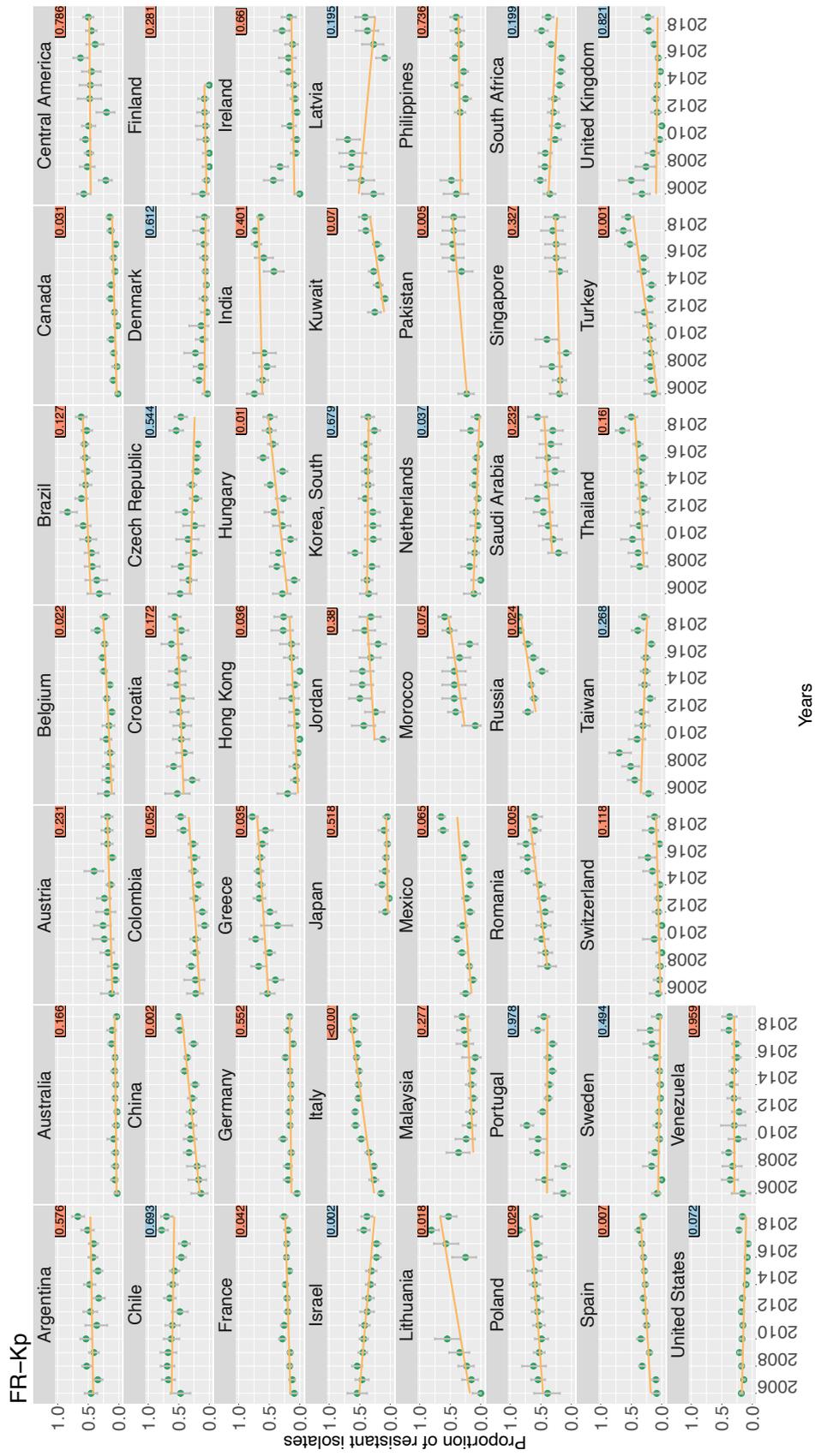


Figure A4. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison FR-Kp.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

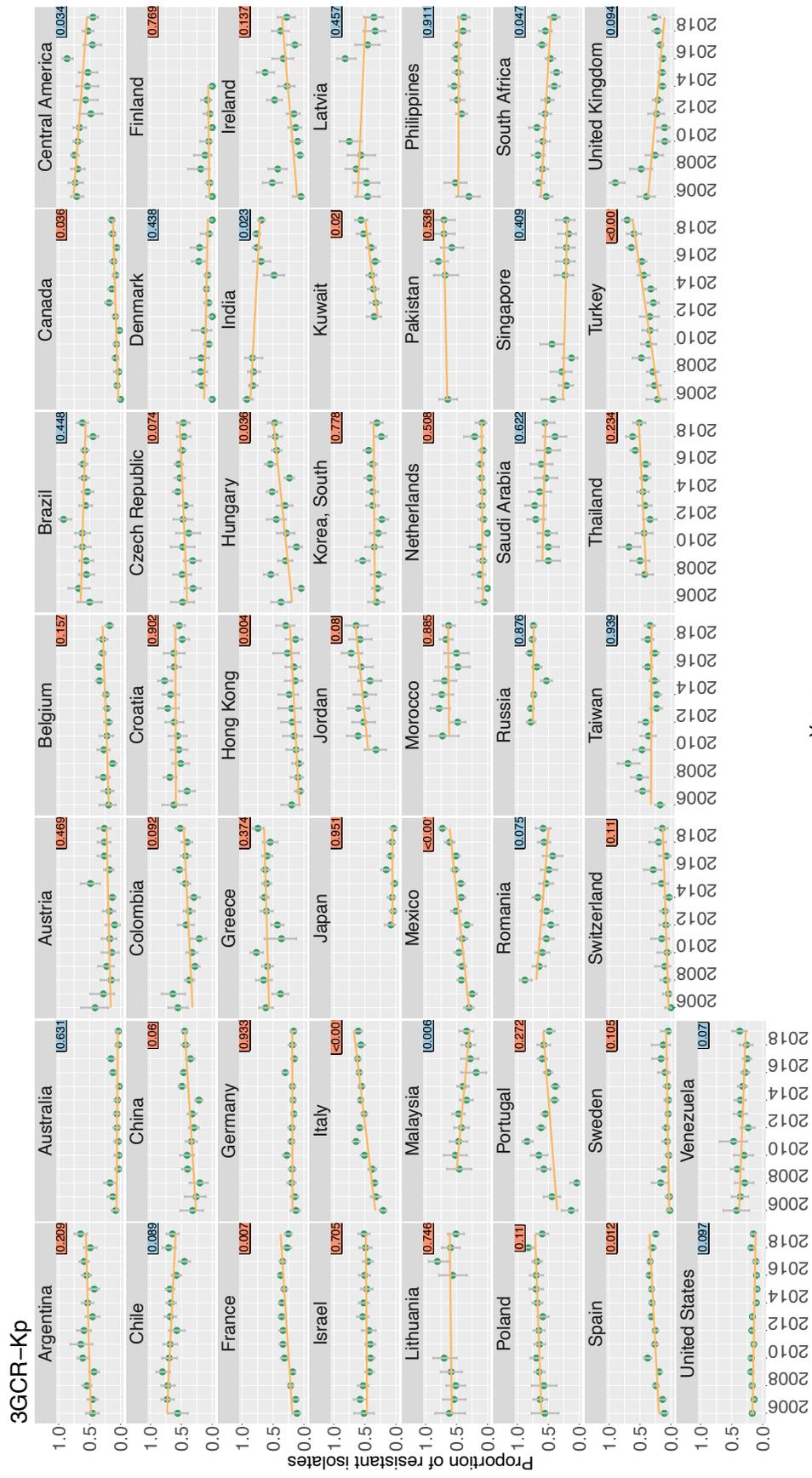


Figure A5. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison 3GCR-Kp.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

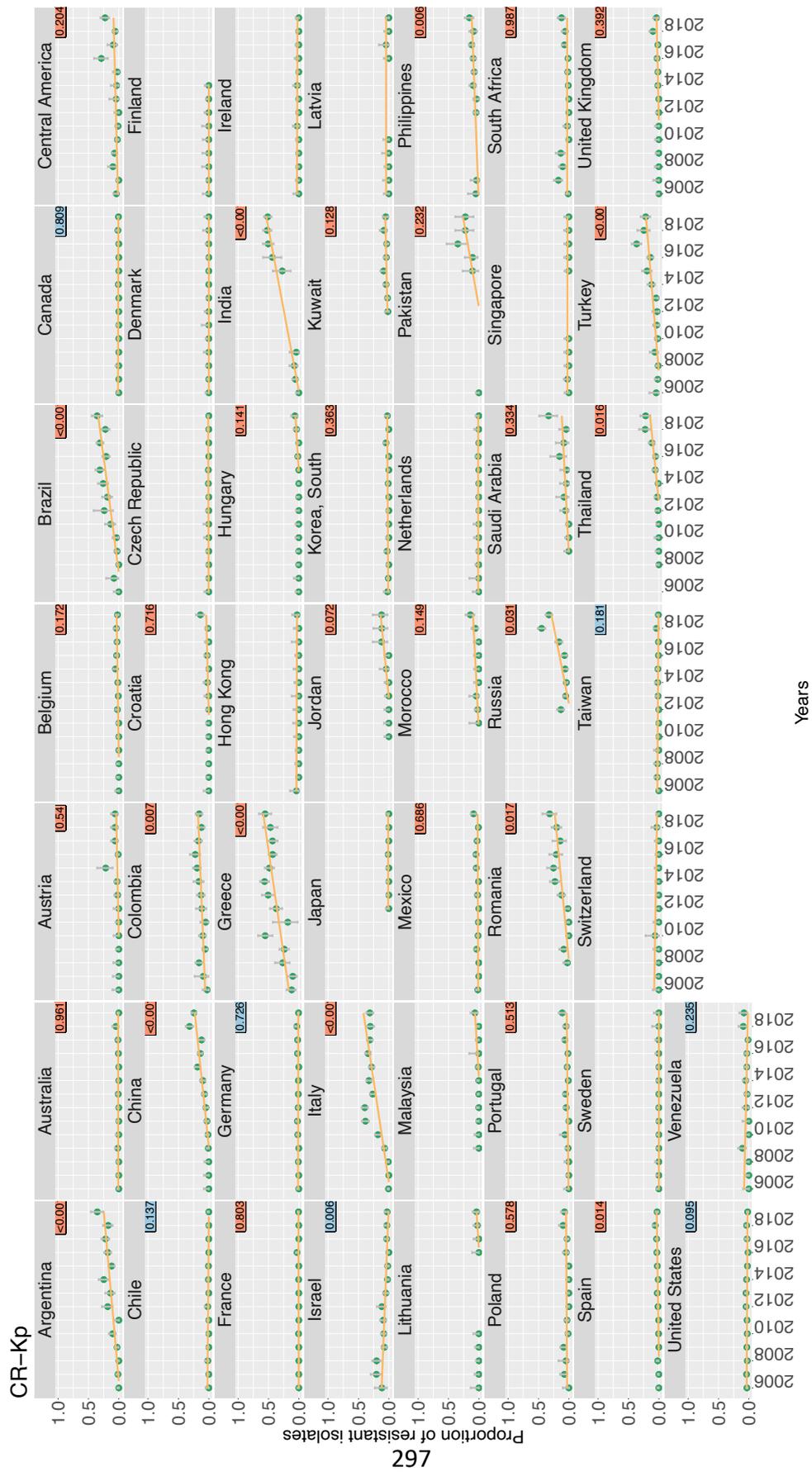


Figure A6. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison CR-Kp.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.



Figure A7. Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison FR-Pa.

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

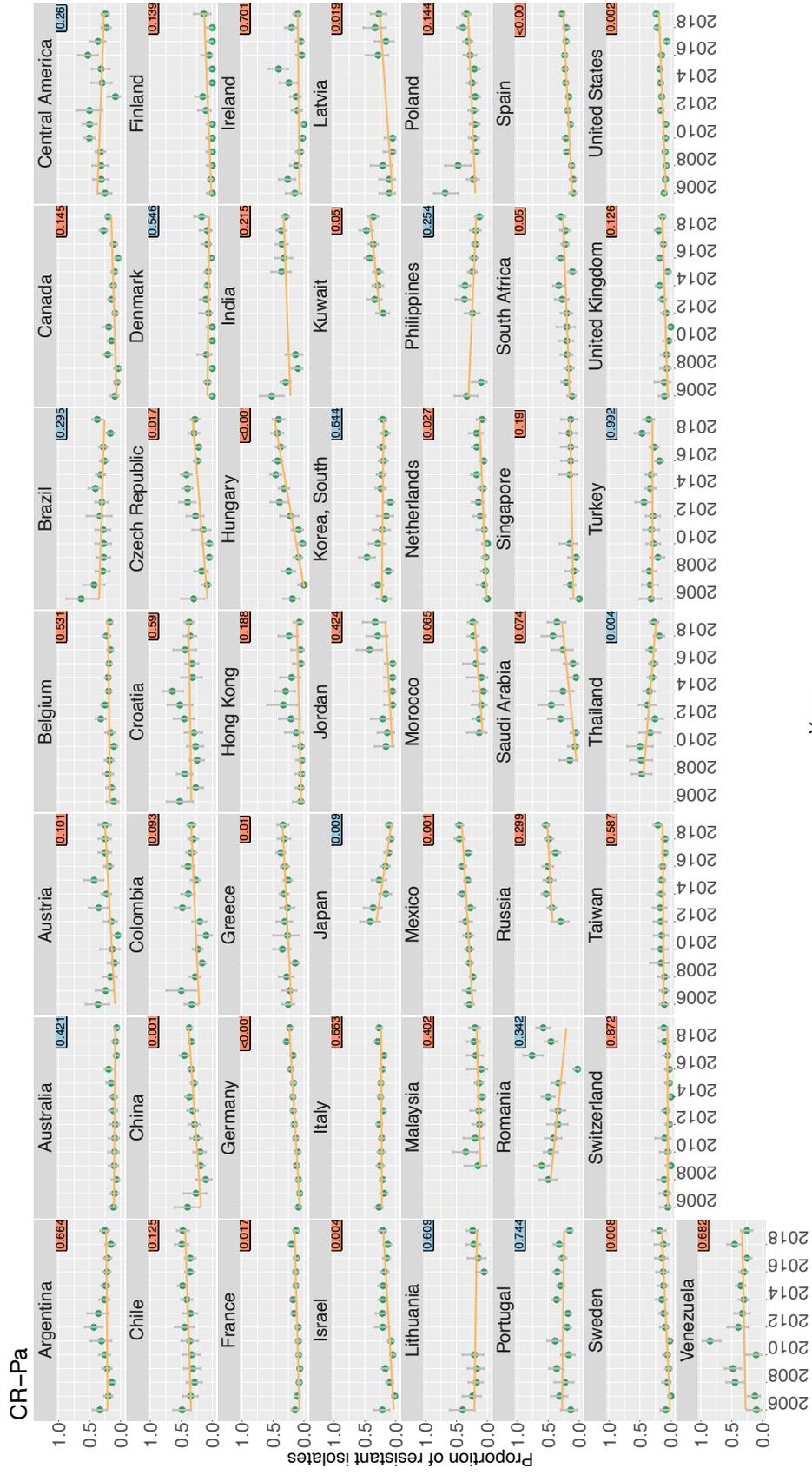


Figure A8. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison CR-Pa.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

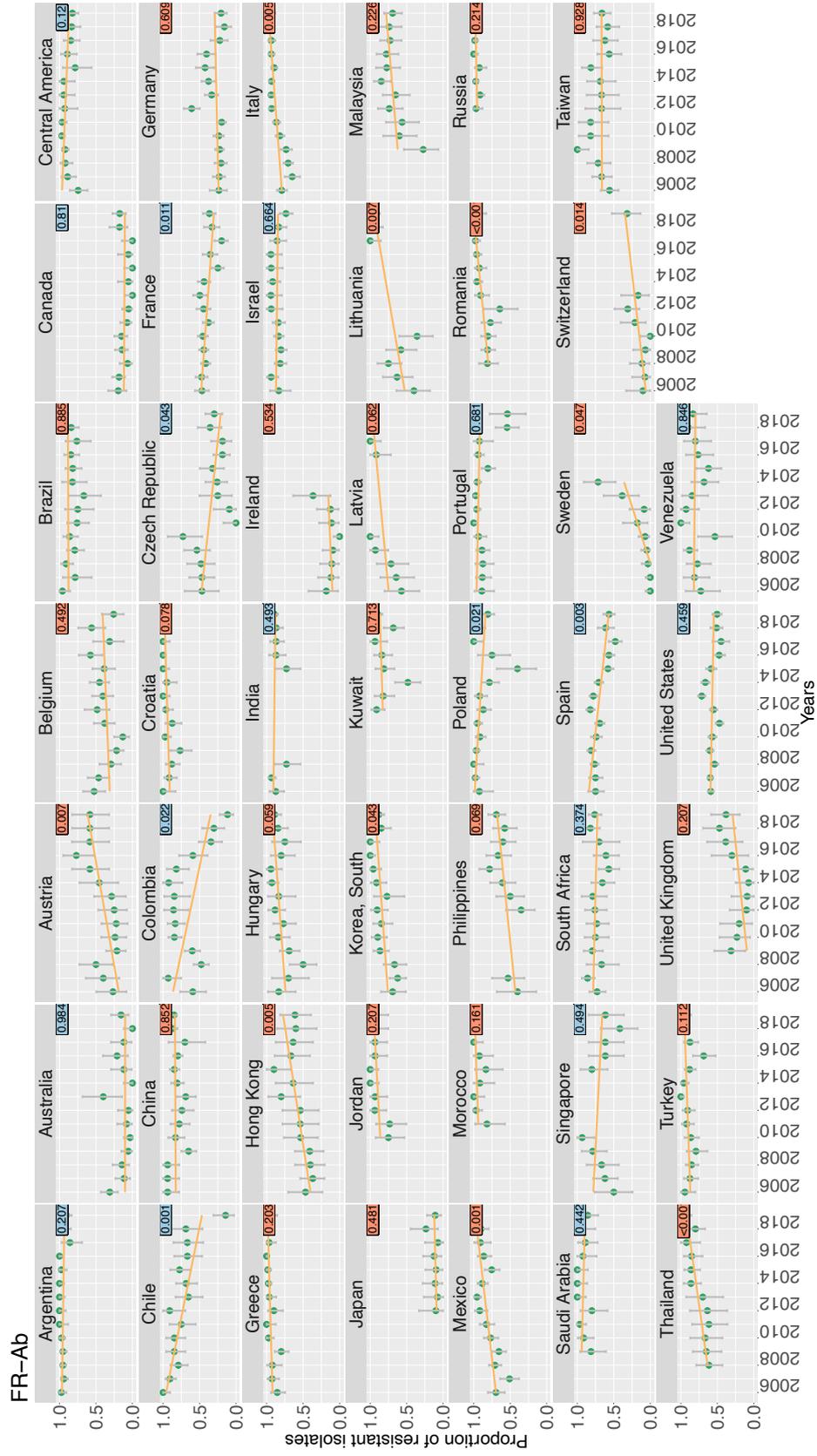


Figure A9. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison FR-Ab.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

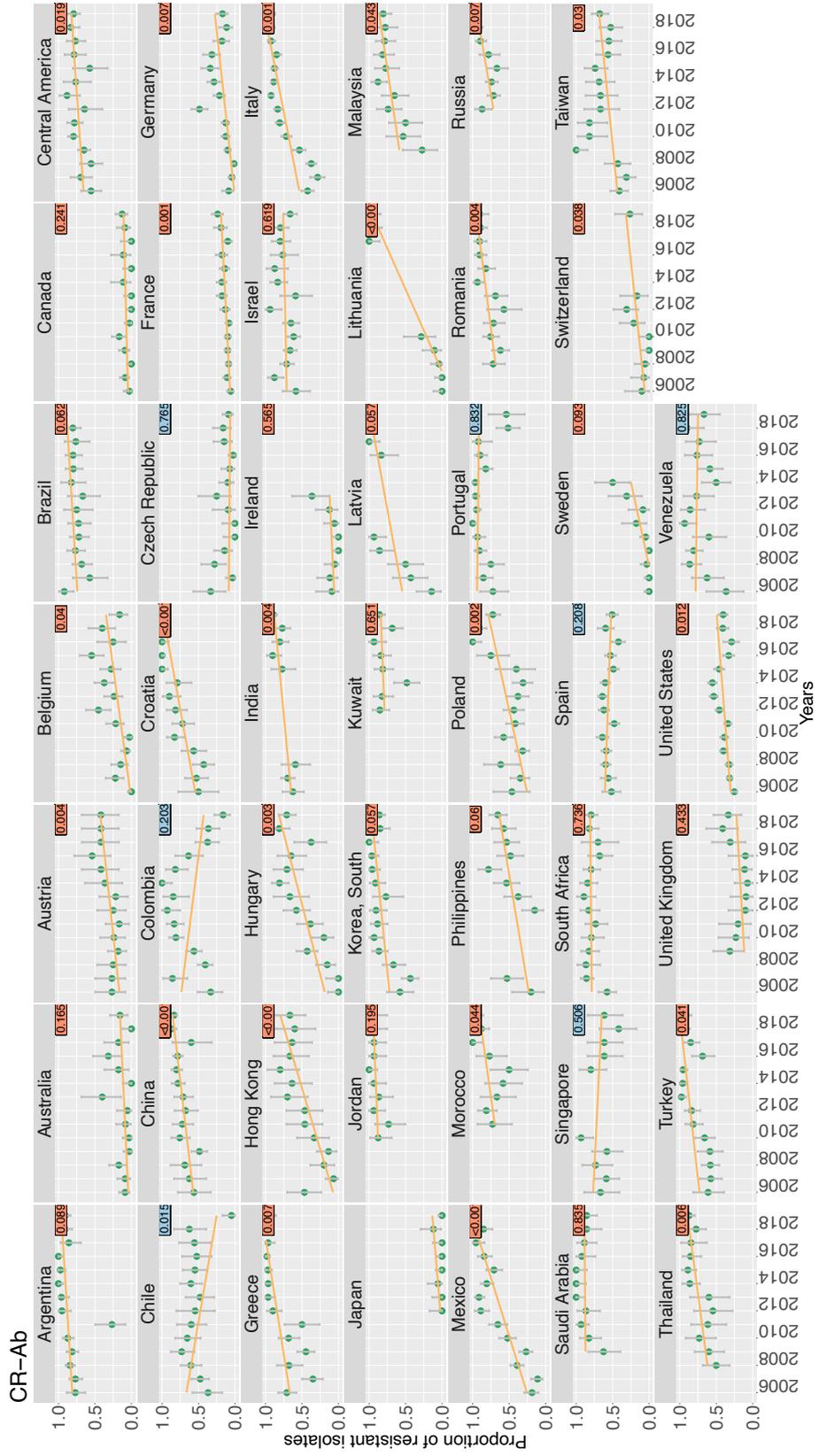


Figure A10. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison CR-Ab.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

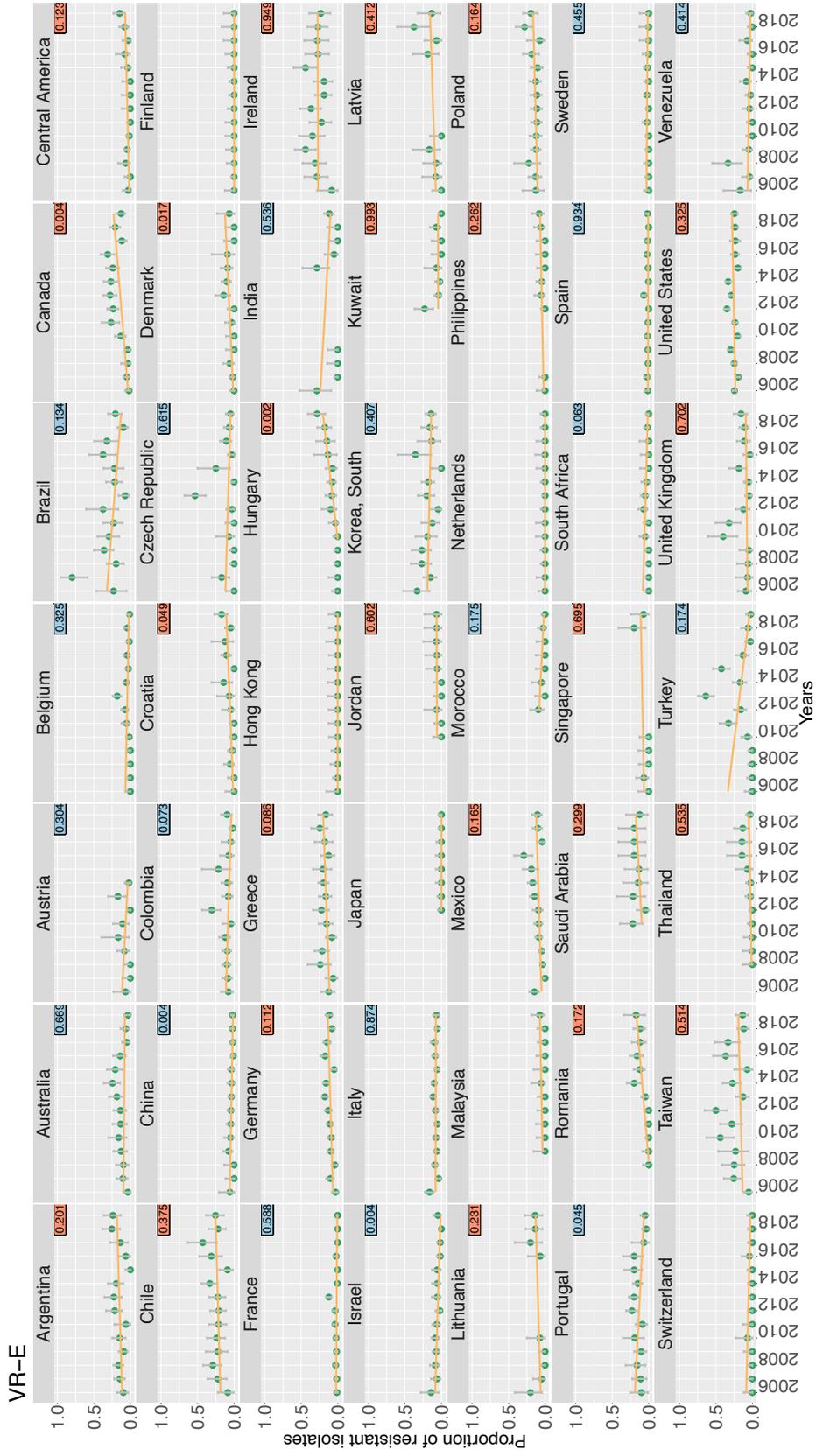


Figure A11. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison VR-E.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

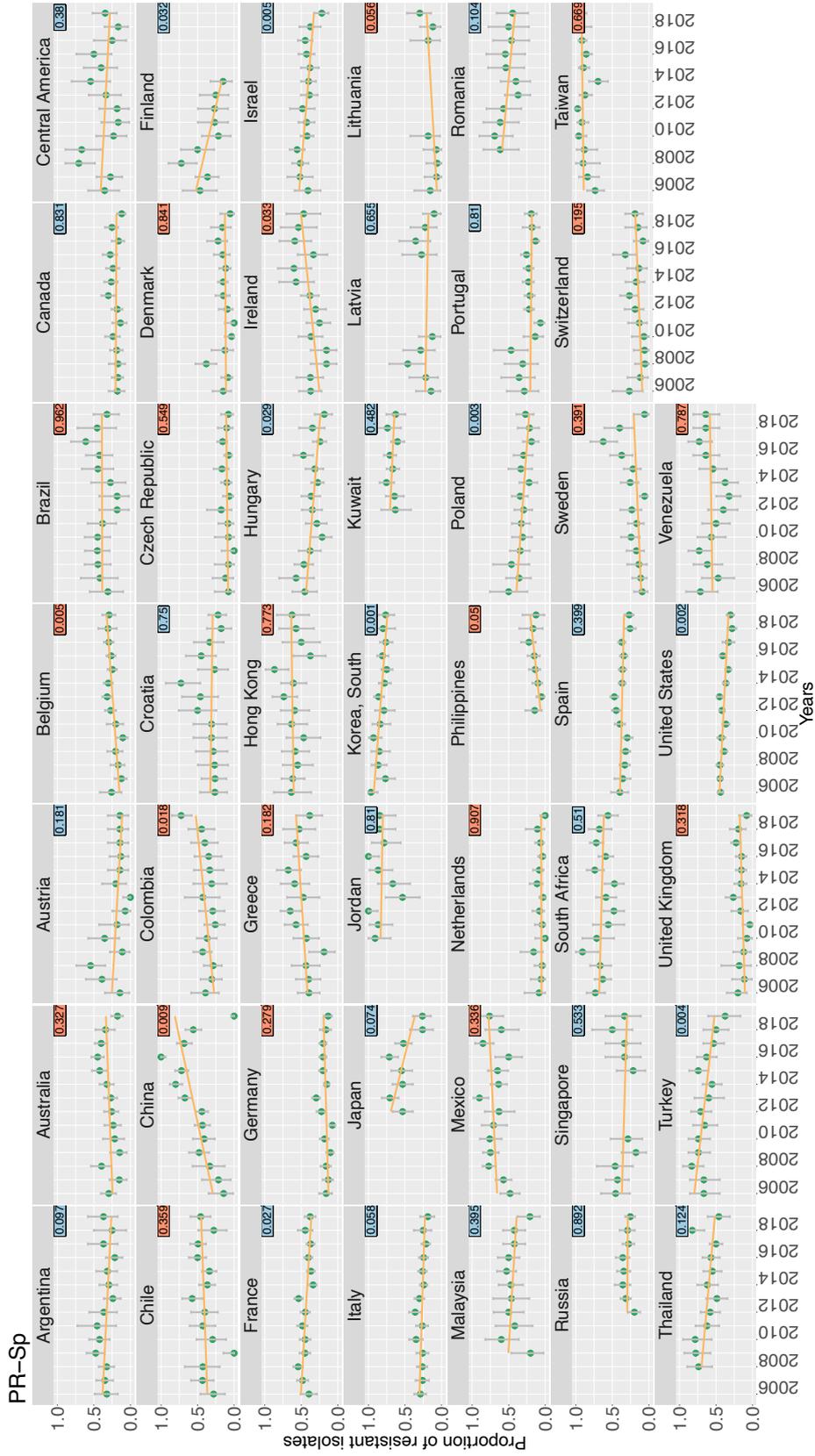


Figure A12. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison PR-Sp.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

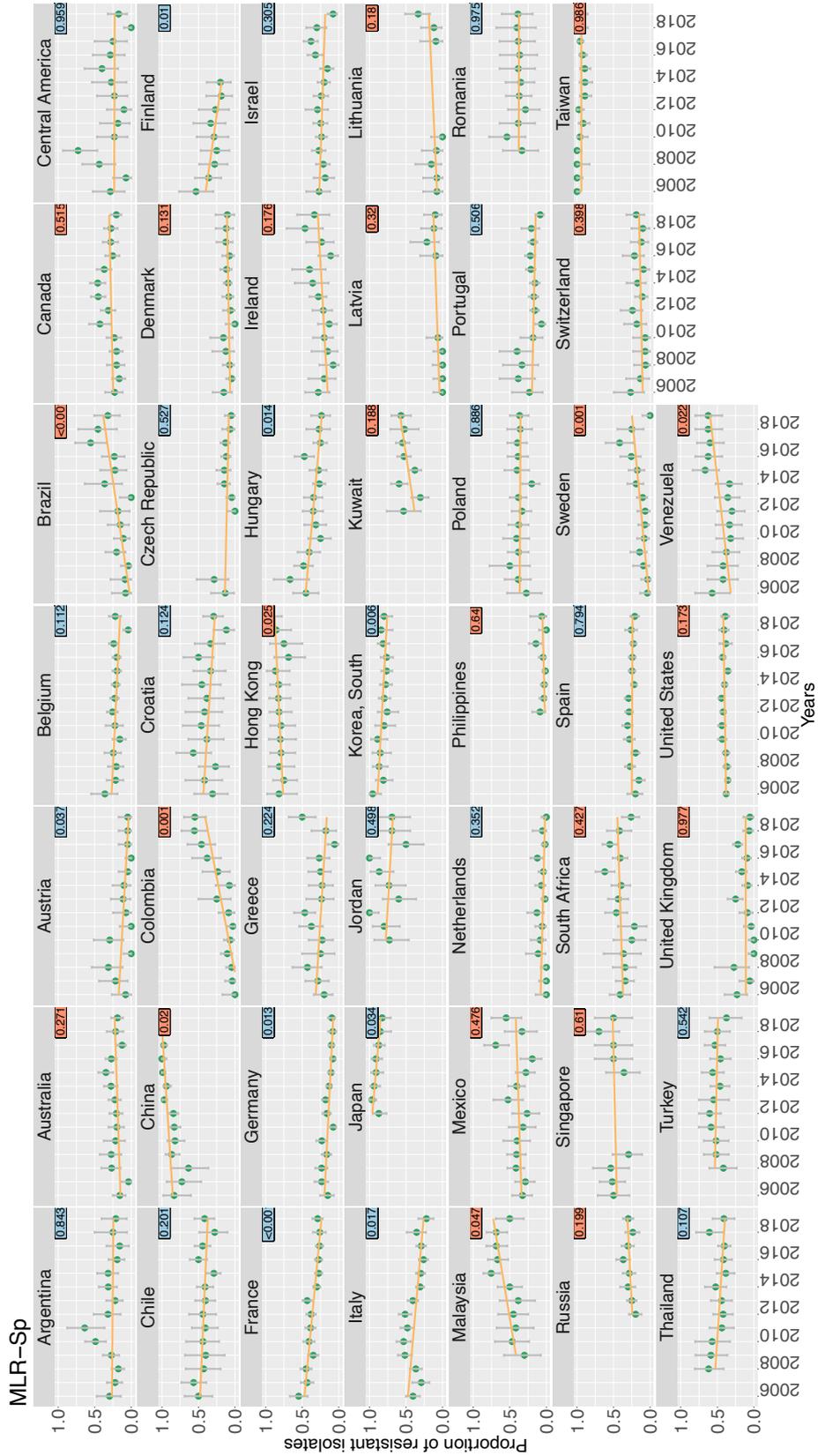


Figure A13. **Tendances temporelles des proportions de résistances aux antibiotiques (vert) par pays inclus dans l'analyse, et régression linéaire temporelle associée (jaune) – combinaison MLR-Sp.**

Données issues du programme ATLAS (Pfizer). La droite de la régression linéaire temporelle pondérée est présentée en jaune. Les valeurs p associées aux coefficients de régression sont incluses en haut à droite. Le bleu représente une tendance décroissante. Le rouge représente une tendance croissante. Des intervalles de confiance à 95 % autour des proportions de résistance aux antibiotiques sont calculés en utilisant des estimations d'intervalles de probabilité bayésienne avec une priorité de Jeffrey.

Tableau A1. **Résultats des modèles univariés pour l'analyse principale et pour les différentes analyses de sensibilité, par combinaison bactérie-antibiotique.**

Résultats du modèle de régression linéaire généralisé à effets mixtes. * n représente le nombre d'observations ; C, le nombre de pays et Y, le nombre d'années. Les résultats sont présentés pour les modèles univariés. Les coefficients des effets fixes (FE) sont rapportés sous forme exponentielle. Les variances des effets aléatoires (RE) spatiaux et temporels sont rapportées respectivement sous la forme $\sigma_{b_c}^2$ et $\sigma_{\phi_t}^2$. **Analyse de sensibilité 1** : impact du passage du seuil de 10 souches à celui de 20 souches minimums testées par pays-année. **Analyse de sensibilité 2** : impact de l'utilisation des données ESAC-Net ; ici, seuls les pays disposant de données disponibles dans IQVIA MIDAS sont inclus. **Analyse de sensibilité 3** : analyse sur les échantillons du sang uniquement. **Analyse de sensibilité 4** : impact de l'imputation des données manquantes pour la résistance aux antibiotiques ; ici pas d'imputation réalisée. **Combinaisons** : FR-Ec : *Escherichia coli* résistant aux fluoroquinolones ; APR-Ec : *E. coli* résistant aux aminopénicillines ; 3GCR-Ec : *E. coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération ; FR-Kp : *Klebsiella pneumoniae* résistant aux fluoroquinolones ; 3GCR-Kp : *K. pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération ; CR-Kp : *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes ; FR-Pa : *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux fluoroquinolones ; CR-Pa : *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes ; FR-Ab : *Acinetobacter baumannii* résistant aux fluoroquinolones ; CR-Ab : *A. baumannii* résistant aux carbapénèmes ; VR-E : Entérocoques résistants à la vancomycine ; PR-Sp : *Streptococcus pneumoniae* non-sensibles à la pénicilline ; MLR-Sp : *S. pneumoniae* résistant aux macrolides. **Antibiotiques** : Les ventes d'antibiotiques d'intérêt pour chaque combinaison sont les suivantes : quinolones (FR-Ec, FR-Kp, FR-Pa, FR-Ab) ; pénicillines à large spectre (APR-Ec et PR-Sp) ; céphalosporines de troisième génération (3GCR-Ec et 3GCR-Kp) ; carbapénèmes (CR-Kp, CR-Pa et CR-Ab) ; glycopeptides (VR-E) et macrolides (MLR-Sp).

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=471; C=41; Y=14)		(n=471; C=41; Y=14)		(n=429; C=37; Y=14)		(n=415; C=38; Y=14)		(n=385; C=41; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
M_null										
β_0	0.34 0.30-0.38	0.18 0.0005	0.34 0.29-0.38	0.18 0.0005	0.36 0.32-0.41	0.15 0.0008	0.34 0.29-0.39	0.19 0.0000	0.34 0.30-0.39	0.17 0.0007
M_uni										
ATB sales of interest	1.11 1.06-1.17	0.17 0.0002	1.11 1.05-1.17	0.17 0.0002	1.10 1.05-1.16	0.15 0.0005	1.08 1.00-1.16	0.18 0.0000	1.13 1.07-1.19	0.16 0.0004
Global ATB sales	1.00 0.92-1.08	0.18 0.0005	1.00 0.92-1.08	0.18 0.0005	0.98 0.91-1.06	0.15 0.0008	0.98 0.88-1.09	0.19 0.0000	0.99 0.91-1.08	0.17 0.0007
GHS index	0.80 0.72-0.90	0.13 0.0005	0.80 0.72-0.90	0.13 0.0005	0.82 0.74-0.92	0.11 0.0008	0.77 0.68-0.87	0.12 0.0000	0.80 0.72-0.86	0.12 0.0007
GDP	0.89 0.83-0.94	0.13 0.0002	0.89 0.84-0.94	0.13 0.0002	0.88 0.82-0.93	0.11 0.0005	0.86 0.80-0.94	0.13 0.0000	0.87 0.81-0.93	0.12 0.0006
Extreme events	1.20 1.06-1.35	0.15 0.0005	1.20 1.06-1.35	0.15 0.0005	1.18 1.05-1.33	0.13 0.0008	1.19 1.03-1.36	0.16 0.0000	1.18 1.05-1.32	0.14 0.0007
Temperature	1.21 1.11-1.32	0.11 0.0009	1.21 1.11-1.32	0.11 0.0009	1.20 1.10-1.31	0.09 0.0012	1.15 1.03-1.27	0.15 0.0000	1.20 1.10-1.30	0.11 0.0011
Rainfall	1.05 0.98-1.12	0.17 0.0004	1.05 0.98-1.11	0.17 0.0004	1.05 0.98-1.12	0.14 0.0007	1.05 0.95-1.15	0.18 0.0000	1.06 0.98-1.13	0.16 0.0006
Relative Humidity	0.93 0.86-1.00	0.15 0.0006	0.93 0.86-1.00	0.15 0.0006	0.95 0.87-1.02	0.13 0.0009	0.87 0.79-0.96	0.15 0.0006	0.92 0.86-1.00	0.14 0.0008
Population Density	1.04 0.92-1.18	0.17 0.0005	1.04 0.92-1.18	0.17 0.0005	1.09 0.97-1.22	0.14 0.0009	1.05 0.91-1.21	0.19 0.0000	1.04 0.92-1.18	0.17 0.0007
Tourist Arrivals	0.91 0.83-1.01	0.16 0.0003	0.91 0.83-1.01	0.16 0.0003	0.92 0.84-1.02	0.14 0.0006	0.88 0.78-0.99	0.18 0.0000	0.88 0.80-0.98	0.16 0.0004
Tourist Departures	0.90 0.83-0.97	0.14 0.0002	0.90 0.83-0.97	0.14 0.0002	0.91 0.84-0.98	0.12 0.0005	0.85 0.77-0.93	0.15 0.0000	0.89 0.83-0.97	0.13 0.0004

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=471; C=41; Y=14)		(n=471; C=41; Y=14)		(n=429; C=37; Y=14)		(n=415; C=38; Y=14)		(n=385; C=41; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
M_null										
β_0	0.66 0.62-0.69	0.03 0.0003	0.66 0.62-0.69	0.03 0.0003	0.67 0.63-0.71	0.03 0.0003	0.66 0.63-0.70	0.02 0.0000	0.66 0.63-0.70	0.03 0.0004
M_uni										
ATB sales of interest	0.98 0.94-1.02	0.03 0.0003	0.98 0.95-1.02	0.03 0.0004	0.98 0.94-1.02	0.03 0.0003	0.98 0.93-1.03	0.02 0.0000	0.98 0.94-1.02	0.03 0.0004
Global ATB sales	0.98 0.94-1.01	0.03 0.0003	0.98 0.94-1.01	0.03 0.0003	0.97 0.93-1.00	0.02 0.0003	0.97 0.93-1.02	0.02 0.0000	0.97 0.93-1.01	0.02 0.0004
GHS index	0.92 0.88-0.96	0.02 0.0003	0.92 0.88-0.96	0.02 0.0003	0.93 0.89-0.97	0.02 0.0003	0.90 0.86-0.95	0.01 0.0000	0.92 0.88-0.96	0.02 0.0004
GDP	0.94 0.91-0.97	0.02 0.0003	0.94 0.91-0.97	0.02 0.0003	0.95 0.91-0.98	0.02 0.0003	0.93 0.89-0.97	0.01 0.0000	0.94 0.91-0.97	0.02 0.0005
Extreme events	1.09 1.04-1.14	0.02 0.0003	1.09 1.04-1.14	0.02 0.0003	1.08 1.03-1.14	0.02 0.0003	1.08 1.03-1.14	0.02 0.0000	1.08 1.03-1.13	0.02 0.0004
Temperature	1.09 1.05-1.13	0.02 0.0005	1.09 1.05-1.13	0.02 0.0005	1.08 1.04-1.12	0.02 0.0005	1.08 1.04-1.13	0.02 0.0000	1.08 1.04-1.11	0.02 0.0006
Rainfall	1.02 0.98-1.05	0.03 0.0003	1.02 0.99-1.05	0.03 0.0003	1.02 0.98-1.05	0.02 0.0003	1.02 0.97-1.07	0.02 0.0000	1.02 0.99-1.06	0.02 0.0004
Relative Humidity	0.95 0.92-0.99	0.02 0.0004	0.95 0.92-0.99	0.02 0.0004	0.96 0.92-1.00	0.02 0.0004	0.93 0.89-0.98	0.02 0.0000	0.96 0.92-0.99	0.02 0.0005
Population Density	1.00 0.96-1.06	0.03 0.0003	1.01 0.96-1.06	0.03 0.0003	1.03 0.98-1.08	0.02 0.0003	1.02 0.97-1.08	0.02 0.0000	1.00 0.95-1.05	0.03 0.0004
Tourist Arrivals	0.95 0.91-0.99	0.03 0.0002	0.95 0.91-0.99	0.03 0.0002	0.95 0.91-1.00	0.02 0.0002	0.95 0.90-1.00	0.02 0.0000	0.95 0.91-0.99	0.02 0.0003
Tourist Departures	0.92 0.89-0.95	0.02 0.0001	0.92 0.89-0.95	0.02 0.0001	0.92 0.89-0.96	0.02 0.0001	0.92 0.88-0.96	0.02 0.0000	0.92 0.89-0.96	0.02 0.0002

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

3GCR-EC

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=471; C=41; Y=14)		(n=471; C=41; Y=14)		(n=429; C=37; Y=14)		(n=415; C=38; Y=14)		(n=385; C=41; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
M_null										
$\hat{\beta}_0$	0.34 0.30-0.38	0.18 0.0005	0.21 0.18-0.25	0.29 0.0116	0.23 0.19-0.27	0.24 0.0106	0.19 0.15-0.24	0.46 0.0095	0.22 0.18-0.26	0.29 0.0178
M_uni										
ATB sales of interest	1.02 0.92-1.13	0.29 0.0116	1.02 0.92-1.13	0.29 0.012	0.99 0.90-1.09	0.24 0.0106	1.03 0.90-1.19	0.46 0.0090	0.99 0.89-1.10	0.29 0.0179
Global ATB sales	0.98 0.87-1.11	0.29 0.0117	0.98 0.87-1.11	0.29 0.0117	0.94 0.84-1.06	0.23 0.0108	0.97 0.82-1.15	0.45 0.0099	0.92 0.81-1.05	0.28 0.0186
GHS index	0.75 0.65-0.86	0.20 0.0115	0.75 0.65-0.86	0.20 0.0115	0.78 0.68-0.90	0.18 0.0105	0.69 0.57-0.83	0.31 0.0092	0.75 0.65-0.87	0.21 0.0175
GDP	0.85 0.76-0.96	0.21 0.0123	0.85 0.76-0.96	0.21 0.0123	0.85 0.76-0.95	0.17 0.0105	0.83 0.67-0.99	0.32 0.0166	0.75-0.85 0.85	0.21 0.0186
Extreme events	1.30 1.12-1.52	0.22 0.0116	1.30 1.12-1.52	0.22 0.0116	1.28 1.11-1.48	0.18 0.0105	1.36 1.10-1.67	0.37 0.0094	1.28 1.11-1.48	0.22 0.0178
Temperature	1.28 1.13-1.44	0.19 0.0131	1.28 1.13-1.44	0.20 0.0131	1.26 1.12-1.42	0.17 0.0118	1.27 1.08-1.49	0.35 0.0088	1.22 1.08-1.38	0.21 0.0188
Rainfall	1.07 0.96-1.19	0.27 0.0114	1.07 0.96-1.20	0.27 0.0114	1.07 0.96-1.20	0.23 0.0104	1.04 0.90-1.21	0.45 0.0094	1.10 0.98-1.23	0.27 0.0174
Relative Humidity	0.86 0.77-0.97	0.22 0.0119	0.86 0.77-0.97	0.22 0.0119	0.89 0.79-1.00	0.19 0.0107	0.81 0.70-0.95	0.33 0.0092	0.89 0.79-1.00	0.23 0.0178
Population Density	1.01 0.86-1.19	0.29 0.0116	1.01 0.86-1.19	0.29 0.0116	1.09 0.93-1.27	0.24 0.0106	1.08 0.87-1.35	0.46 0.0090	0.99 0.84-1.17	0.29 0.0178
Tourist Arrivals	0.91 0.79-1.04	0.26 0.0113	0.91 0.79-1.04	0.27 0.0113	0.90 0.79-1.03	0.22 0.0102	0.84 0.70-1.01	0.42 0.0097	0.88 0.77-1.02	0.26 0.0172
Tourist Departures	0.85 0.76-0.95	0.23 0.0111	0.85 0.76-0.95	0.23 0.0111	0.87 0.77-0.97	0.21 0.0100	0.77 0.66-0.89	0.34 0.0104	0.85 0.76-0.96	0.24 0.0171

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

FR-Kp

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=467; C=41; Y=14)		(n=443; C=39; Y=14)		(n=425; C=37; Y=14)		(n=429; C=39; Y=14)		(n=382; C=41; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
M_null										
$\hat{\beta}_0$	0.26 0.21-0.33	0.49 0.0172	0.27 0.21-0.33	0.47 0.0154	0.27 0.21-0.34	0.46 0.0171	0.26 0.20-0.33	0.47 0.0200	0.26 0.20-0.33	0.52 0.0212
M_uni										
ATB sales of interest	1.06 0.97-1.16	0.46 0.0188	1.07 0.98-1.17	0.44 0.0171	1.07 0.97-1.17	0.44 0.0188	1.07 0.95-1.19	0.43 0.0220	1.12 1.01-1.23	0.46 0.0241
Global ATB sales	1.00 0.88-1.13	0.49 0.0172	1.00 0.87-1.14	0.47 0.0154	0.99 0.87-1.13	0.47 0.0171	1.11 0.95-1.29	0.46 0.0192	0.98 0.85-1.13	0.52 0.0214
GHS index	0.63 0.53-0.74	0.27 0.0169	0.64 0.54-0.75	0.26 0.0151	0.65 0.55-0.77	0.26 0.0168	0.62 0.53-0.72	0.21 0.0193	0.61 0.52-0.72	0.26 0.0208
GDP	0.84 0.72-0.99	0.34 0.0287	0.82 0.70-0.96	0.31 0.0277	0.87 0.74-1.03	0.35 0.0258	0.69 0.59-0.81	0.23 0.0471	0.79 0.67-0.91	0.32 0.0393
Extreme events	1.07 0.86-1.34	0.49 0.0172	1.07 0.85-1.34	0.47 0.0154	1.06 0.84-1.34	0.46 0.0171	1.07 0.85-1.34	0.46 0.0200	1.07 0.86-1.33	0.51 0.0212
Temperature	1.24 1.06-1.46	0.41 0.0161	1.24 1.05-1.45	0.40 0.0143	1.28 1.08-1.50	0.37 0.0158	1.30 1.09-1.54	0.38 0.0180	1.23 1.05-1.44	0.44 0.0207
Rainfall	0.99 0.89-1.11	0.49 0.0172	0.99 0.88-1.11	0.47 0.0154	0.99 0.88-1.10	0.46 0.0171	0.94 0.82-1.09	0.46 0.0202	0.98 0.86-1.10	0.52 0.0213
Relative Humidity	0.90 0.79-1.02	0.44 0.0170	0.90 0.79-1.02	0.42 0.0152	0.89 0.78-1.02	0.41 0.0170	0.83 0.71-0.96	0.39 0.0202	0.89 0.79-1.01	0.45 0.0212
Population Density	0.92 0.74-1.13	0.48 0.0176	0.90 0.74-1.11	0.46 0.0159	1.01 0.82-1.24	0.46 0.0170	0.93 0.74-1.16	0.46 0.0204	0.94 0.75-1.16	0.50 0.0215
Tourist Arrivals	1.01 0.87-1.18	0.49 0.0170	0.99 0.85-1.16	0.47 0.0155	1.05 0.90-1.23	0.46 0.0163	0.97 0.81-1.16	0.47 0.0206	0.99 0.84-1.17	0.52 0.0213
Tourist Departures	0.99 0.87-1.13	0.49 0.0173	0.98 0.86-1.11	0.46 0.0157	0.95 0.83-1.09	0.43 0.0178	0.84 0.72-0.98	0.38 0.0230	0.92 0.80-1.05	0.47 0.0225

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=467; C=41; Y=14)		(n=443; C=39; Y=14)		(n=425; C=37; Y=14)		(n=406; C=37; Y=14)		(n=382; C=41; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
M_null										
$\hat{\beta}_0$	0.32 0.25-0.40	0.50 0.0044	0.33 0.26-0.40	0.46 0.0043	0.33 0.26-0.41	0.46 0.0045	0.32 0.25-0.41	0.54 0.0044	0.31 0.25-0.39	0.51 0.0075
M_uni										
ATB sales of interest	0.95 0.87-1.04	0.50 0.0046	0.97 0.88-1.07	0.46 0.0045	0.93 0.85-1.03	0.45 0.0048	1.09 0.95-1.26	0.56 0.0041	0.90 0.82-1.00	0.51 0.0083
Global ATB sales	1.05 0.93-1.17	0.50 0.0040	1.06 0.94-1.19	0.45 0.0038	1.04 0.92-1.17	0.46 0.0041	1.17 1.00-1.37	0.56 0.0031	1.01 0.88-1.15	0.51 0.0073
GHS index	0.61 0.52-0.71	0.24 0.0042	0.62 0.54-0.72	0.22 0.0041	0.63 0.54-0.74	0.24 0.0043	0.59 0.50-0.69	0.21 0.0043	0.60 0.52-0.70	0.23 0.0072
GDP	1.02 0.86-1.20	0.52 0.0038	1.02 0.86-1.22	0.48 0.0035	1.08 0.92-1.28	0.55 0.0017	0.76 0.62-0.93	0.29 0.0187	0.91 0.77-1.07	0.41 0.0132
Extreme events	1.07 0.85-1.34	0.50 0.0044	1.06 0.84-1.32	0.46 0.0043	1.06 0.84-1.33	0.46 0.0045	1.07 0.83-1.37	0.54 0.0044	1.07 0.86-1.32	0.50 0.0075
Temperature	1.21 1.03-1.41	0.42 0.0040	1.21 1.04-1.41	0.38 0.0038	1.24 1.07-1.45	0.37 0.0039	1.32 1.11-1.57	0.42 0.0030	1.18 1.01-1.37	0.43 0.0072
Rainfall	1.01 0.92-1.11	0.50 0.0044	1.00 0.91-1.11	0.46 0.0043	1.01 0.91-1.11	0.46 0.0045	1.06 0.93-1.22	0.54 0.0044	1.01 0.91-1.12	0.51 0.0074
Relative Humidity	0.97 0.86-1.09	0.49 0.0044	0.96 0.85-1.08	0.44 0.0043	0.96 0.85-1.08	0.44 0.0044	0.92 0.79-1.06	0.50 0.0043	0.96 0.86-1.08	0.48 0.0075
Population Density	0.92 0.75-1.13	0.49 0.0047	0.90 0.73-1.09	0.44 0.0048	1.00 0.81-1.23	0.46 0.0045	0.96 0.76-1.22	0.54 0.0046	0.93 0.75-1.15	0.49 0.0078
Tourist Arrivals	1.04 0.90-1.20	0.50 0.0040	1.03 0.89-1.20	0.46 0.0040	1.09 0.94-1.27	0.46 0.0036	0.99 0.82-1.19	0.54 0.0045	1.03 0.88-1.20	0.50 0.0072
Tourist Departures	0.93 0.83-1.05	0.47 0.0050	0.94 0.84-1.06	0.43 0.0049	0.91 0.81-1.03	0.41 0.0054	0.82 0.71-0.96	0.43 0.0065	0.90 0.79-1.01	0.45 0.0086

3GCR-Kp

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=413; C=35; Y=14)		(n=390; C=33; Y=14)		(n=406; C=34; Y=14)		(n=295; C=27; Y=14)		(n=340; C=35; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
M_null										
$\hat{\beta}_0$	0.02 0.01-0.04	1.92 0.5321	0.02 0.01-0.05	1.89 0.5751	0.02 0.01-0.04	1.93 0.5278	0.04 0.02-0.08	1.22 0.4539	0.03 0.01-0.05	1.93 0.4163
M_uni										
ATB sales of interest	1.20 0.90-1.60	2.1 0.4722	1.18 0.88-1.59	2.06 0.5195	1.19 0.89-1.60	2.11 0.4703	0.97 0.69-1.36	1.20 0.4631	1.07 0.79-1.45	1.99 0.3981
Global ATB sales	1.20 0.84-1.71	1.94 0.5181	1.13 0.79-1.62	1.91 0.5643	1.20 0.84-1.71	1.95 0.5141	1.27 0.84-1.92	1.33 0.4296	1.25 0.86-1.81	1.96 0.3997
GHS index	0.54 0.36-0.82	1.51 0.5202	0.55 0.36-0.84	1.50 0.5622	0.53 0.35-0.81	1.49 0.5159	0.56 0.38-0.82	0.87 0.4332	0.52 0.35-0.80	1.48 0.4044
GDP	0.56 0.39-0.80	1.43 0.7466	0.61 0.42-0.88	1.48 0.7627	0.55 0.38-0.79	1.43 0.7443	0.60 0.41-0.88	0.92 0.6010	0.56 0.38-0.81	1.43 0.6113
Extreme events	1.36 0.85-2.19	1.83 0.5308	1.33 0.82-2.16	1.81 0.5740	1.35 0.84-2.18	1.84 0.5266	1.25 0.80-1.95	1.17 0.4527	1.35 0.87-2.11	1.84 0.4156
Temperature	1.95 1.37-2.78	1.33 0.4900	1.84 1.28-2.65	1.37 0.5343	1.92 1.34-2.75	1.36 0.4866	1.40 0.97-2.01	1.09 0.4381	1.91 1.37-2.67	1.30 0.3797
Rainfall	1.35 1.00-1.83	1.83 0.5547	1.38 1.01-1.88	1.80 0.5991	1.35 0.88-1.84	1.85 0.5500	1.05 0.72-1.51	1.22 0.4563	1.28 0.93-1.76	1.85 0.4317
Relative Humidity	0.87 0.61-1.24	1.83 0.5296	0.90 0.63-1.29	1.83 0.5735	0.89 0.62-1.27	1.86 0.5257	0.66 0.47-0.95	1.09 0.4626	0.83 0.60-1.15	1.81 0.4147
Population Density	1.12 0.71-1.77	1.92 0.5269	1.12 0.70-1.79	1.90 0.5693	1.10 0.59-1.74	1.93 0.5233	0.96 0.61-1.50	1.22 0.4555	1.07 0.67-1.70	1.94 0.4141
Tourist Arrivals	0.86 0.58-1.27	1.83 0.5439	0.85 0.57-1.27	1.79 0.5870	0.86 0.58-1.27	1.83 0.5393	1.01 0.67-1.51	1.23 0.4533	0.85 0.58-1.25	1.84 0.4271
Tourist Departures	0.67 0.46-0.97	1.52 0.5667	0.73 0.51-1.05	1.60 0.6072	0.68 0.46-0.99	1.55 0.5602	0.74 0.51-1.08	1.05 0.4849	0.67 0.45-0.97	1.54 0.4480

CR-Kp

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

FR-Pa

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=472; C=41; Y=14)		(n=444; C=39; Y=14)		(n=430; C=37; Y=14)		(n=412; C=37; Y=14)		(n=385; C=41; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
	M_null									
$\hat{\beta}_0$	0.39 0.35-0.44	0.08 0.0154	0.39 0.35-0.44	0.08 0.0136	0.40 0.36-0.45	0.07 0.0152	0.34 0.30-0.39	0.10 0.0072	0.39 0.35-0.43	0.09 0.0136
	M_uni									
ATB sales of interest	1.06 1.01-1.11	0.07 0.0137	1.06 1.02-1.11	0.07 0.0118	1.05 1.00-1.10	0.06 0.0135	1.13 1.05-1.22	0.07 0.0044	1.05 1.01-1.10	0.07 0.0120
Global ATB sales	1.00 0.94-1.07	0.08 0.0155	1.00 0.94-1.07	0.08 0.0136	0.99 0.93-1.06	0.07 0.0151	1.08 0.98-1.19	0.09 0.0077	1.01 0.94-1.07	0.08 0.0136
GHS index	0.84 0.78-0.90	0.05 0.0154	0.83 0.77-0.89	0.05 0.0135	0.85 0.80-0.91	0.04 0.0152	0.85 0.77-0.94	0.07 0.0081	0.84 0.78-0.90	0.05 0.0136
GDP	0.86 0.81-0.92	0.05 0.0073	0.87 0.81-0.92	0.05 0.0063	0.88 0.83-0.94	0.05 0.0081	0.79 0.72-0.86	0.06 <1*-0.4	0.87 0.81-0.93	0.05 0.0062
Extreme events	1.02 0.93-1.12	0.08 0.0154	1.02 0.93-1.13	0.08 0.0135	1.01 0.93-1.11	0.07 0.0152	0.99 0.88-1.11	0.09 0.0072	1.03 0.94-1.12	0.08 0.0136
Temperature	1.06 0.99-1.14	0.08 0.0160	1.07 0.99-1.15	0.08 0.0140	1.06 0.98-1.14	0.07 0.0156	1.06 0.96-1.18	0.09 0.0076	1.07 1.00-1.15	0.08 0.0141
Rainfall	1.03 0.97-1.09	0.08 0.0153	1.03 0.98-1.09	0.08 0.0135	1.02 0.97-1.08	0.07 0.0151	0.96 0.87-1.07	0.09 0.0072	1.04 0.98-1.10	0.09 0.0135
Relative Humidity	0.95 0.90-1.01	0.07 0.0156	0.95 0.89-1.01	0.08 0.0137	0.96 0.90-1.02	0.06 0.0153	0.89 0.81-0.98	0.08 0.0070	0.95 0.90-1.01	0.08 0.0138
Population Density	0.93 0.86-1.02	0.08 0.0151	0.92 0.84-1.01	0.08 0.0131	0.95 0.88-1.04	0.07 0.0149	0.98 0.87-1.10	0.10 0.0071	0.94 0.86-1.03	0.08 0.0131
Tourist Arrivals	1.01 0.94-1.09	0.08 0.0156	1.02 0.94-1.10	0.08 0.0138	1.03 0.96-1.11	0.07 0.0156	1.03 0.93-1.14	0.09 0.0075	1.02 0.95-1.10	0.08 0.0138
Tourist Departures	0.96 0.90-1.02	0.07 0.0150	0.97 0.91-1.03	0.08 0.0132	0.97 0.91-1.04	0.06 0.0148	0.90 0.82-1.00	0.08 0.0064	0.94 0.88-1.01	0.07 0.0129

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

CR-Pa

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=472; C=41; Y=14)		(n=444; C=39; Y=14)		(n=430; C=37; Y=14)		(n=356; C=32; Y=14)		(n=385; C=41; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
	M_null									
$\hat{\beta}_0$	0.20 0.17-0.24	0.27 0.0223	0.20 0.17-0.24	0.27 0.0229	0.21 0.18-0.25	0.24 0.0206	0.19 0.15-0.23	0.30 0.0231	0.20 0.16-0.24	0.25 0.0279
	M_uni									
ATB sales of interest	0.97 0.90-1.04	0.26 0.0247	0.96 0.89-1.04	0.26 0.0257	0.97 0.89-1.04	0.23 0.0228	0.96 0.82-1.11	0.29 0.0262	0.96 0.89-1.04	0.24 0.0305
Global ATB sales	0.91 0.80-1.03	0.29 0.0238	0.91 0.80-1.03	0.29 0.0246	0.89 0.79-1.00	0.25 0.0222	1.02 0.85-1.22	0.30 0.0229	0.92 0.81-1.05	0.26 0.0292
GHS index	0.71 0.63-0.79	0.13 0.0218	0.69 0.62-0.77	0.12 0.0227	0.73 0.65-0.82	0.13 0.0201	0.67 0.57-0.77	0.13 0.0191	0.71 0.63-0.79	0.12 0.0273
GDP	0.89 0.77-1.04	0.20 0.0303	0.88 0.74-1.05	0.18 0.0323	0.89 0.77-1.04	0.17 0.0276	0.85 0.69-1.06	0.20 0.0382	0.90 0.77-1.05	0.18 0.0365
Extreme events	1.11 0.94-1.31	0.26 0.0223	1.10 0.93-1.31	0.26 0.0230	1.09 0.92-1.28	0.24 0.0206	0.99 0.79-1.23	0.30 0.0231	1.08 0.93-1.26	0.24 0.0279
Temperature	1.24 1.09-1.41	0.23 0.0199	1.24 1.09-1.42	0.23 0.0206	1.21 1.06-1.39	0.21 0.0185	1.18 0.98-1.42	0.28 0.0196	1.22 1.08-1.38	0.21 0.0256
Rainfall	1.10 0.99-1.22	0.26 0.0229	1.10 0.99-1.22	0.26 0.0235	1.09 0.98-1.21	0.24 0.0210	0.96 0.80-1.15	0.30 0.0229	1.11 1.00-1.24	0.24 0.0291
Relative Humidity	0.89 0.80-1.00	0.23 0.0220	0.89 0.80-1.00	0.23 0.0227	0.91 0.81-1.03	0.22 0.0204	0.76 0.65-0.89	0.24 0.0200	0.89 0.80-0.98	0.21 0.0275
Population Density	0.94 0.80-1.10	0.27 0.0227	0.92 0.78-1.08	0.26 0.0234	0.97 0.83-1.13	0.24 0.0207	1.03 0.84-1.26	0.30 0.0229	0.93 0.80-1.08	0.24 0.0283
Tourist Arrivals	1.10 0.96-1.26	0.28 0.0209	1.09 0.95-1.25	0.27 0.0217	1.12 0.98-1.28	0.24 0.0190	1.12 0.93-1.35	0.29 0.0203	1.09 0.95-1.25	0.25 0.0265
Tourist Departures	0.86 0.77-0.96	0.21 0.0244	0.86 0.77-0.96	0.20 0.0251	0.87 0.78-0.97	0.19 0.0222	0.89 0.74-1.07	0.27 0.0261	0.83 0.74-0.92	0.18 0.0308

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

FR-Ab

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=410; C=37; Y=14)		(n=272; C=28; Y=14)		(n=396; C=35; Y=14)		(n=369; C=33; Y=14)		(n=277; C=37; Y=14)	
Variable	FE	RE *								
	M_null									
β_0	0.56 0.46-0.70	0.42 0.0012	0.65 0.54-0.78	0.25 0.0015	0.55 0.44-0.69	0.43 0.0011	0.52 0.41-0.66	0.44 0.0016	0.57 0.46-0.71	0.43 0.0023
	M_uni									
ATB sales of interest	1.05 1.00-1.11	0.40 0.0014	1.05 1.00-1.11	0.24 0.0016	1.05 1.01-1.11	0.41 0.0013	1.07 0.96-1.19	0.40 0.0017	1.08 1.02-1.14	0.40 0.0028
Global ATB sales	0.95 0.87-1.03	0.43 0.0012	0.92 0.84-1.02	0.26 0.0015	0.94 0.86-1.02	0.45 0.0011	0.99 0.84-1.17	0.44 0.0016	0.95 0.86-1.05	0.44 0.0023
GHS index	0.72 0.60-0.86	0.30 0.0011	0.78 0.67-0.91	0.18 0.0015	0.71 0.59-0.86	0.31 0.0011	0.64 0.53-0.78	0.25 0.0014	0.73 0.60-0.88	0.32 0.0023
GDP	0.97 0.89-1.05	0.39 0.0014	0.94 0.87-1.02	0.22 0.0016	0.96 0.86-1.03	0.39 0.0014	0.85 0.71-1.02	0.33 0.0045	0.89 0.80-0.99	0.33 0.0035
Extreme events	1.06 0.85-1.32	0.41 0.0012	1.02 0.85-1.22	0.25 0.0015	1.07 0.85-1.35	0.43 0.0011	1.00 0.78-1.28	0.43 0.0016	1.04 0.84-1.30	0.43 0.0023
Temperature	1.07 0.93-1.22	0.039 0.0011	1.02 0.91-1.15	0.24 0.0016	1.07 0.93-1.23	0.40 0.0011	1.22 1.02-1.46	0.34 0.0020	1.05 0.91-1.22	0.40 0.0024
Rainfall	0.93 0.86-1.01	0.42 0.0012	0.93 0.86-1.00	0.26 0.0016	0.93 0.86-1.01	0.44 0.0012	0.93 0.80-1.10	0.43 0.0018	0.92 0.83-1.00	0.44 0.0025
Relative Humidity	0.93 0.85-1.01	0.39 0.0014	0.94 0.87-1.02	0.24 0.0017	0.93 0.85-1.02	0.40 0.0014	0.85 0.72-1.01	0.37 0.0032	0.95 0.87-1.04	0.41 0.0026
Population Density	0.99 0.83-1.20	0.42 0.0012	1.09 0.92-1.31	0.25 0.0015	1.02 0.84-1.24	0.44 0.0011	1.00 0.80-1.26	0.44 0.0016	1.03 0.83-1.27	0.43 0.0023
Tourist Arrivals	1.06 0.95-1.19	0.41 0.0011	1.01 0.91-1.13	0.25 0.0015	1.03 0.92-1.16	0.43 0.0012	1.03 0.87-1.22	0.43 0.0016	1.03 0.90-1.18	0.42 0.0024
Tourist Departures	0.93 0.86-1.02	0.39 0.0011	0.93 0.86-1.01	0.23 0.0013	0.92 0.84-1.001	0.39 0.0011	0.83 0.71-0.98	0.37 0.0013	0.90 0.82-0.99	0.39 0.0020

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

CR-Ab

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=410; C=37; Y=14)		(n=272; C=28; Y=14)		(n=396; C=35; Y=14)		(n=292; C=29; Y=14)		(n=277; C=37; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
	M_null									
β_0	0.41 0.30-0.54	0.67 0.0446	0.47 0.36-0.63	0.47 0.0394	0.40 0.29-0.54	0.71 0.0387	0.38 0.27-0.54	0.72 0.0366	0.42 0.31-0.56	0.67 0.0460
	M_uni									
ATB sales of interest	1.13 1.04-1.24	0.77 0.0328	1.17 1.07-1.27	0.15 0.0450	1.12 1.03-1.22	0.79 0.0293	1.14 0.97-1.33	0.80 0.0258	1.13 1.01-1.26	0.75 0.0351
Global ATB sales	0.84 0.74-0.96	0.74 0.0509	0.81 0.69-0.94	0.51 0.0468	0.83 0.73-0.95	0.78 0.0448	0.82 0.65-1.03	0.77 0.0422	0.83 0.71-0.97	0.72 0.0527
GHS index	0.69 0.55-0.88	0.52 0.0442	0.73 0.59-0.91	0.37 0.0390	0.68 0.53-0.87	0.54 0.0384	0.57 0.44-0.73	0.39 0.0348	0.69 0.54-0.88	0.52 0.0455
GDP	1.25 1.02-1.54	0.98 0.0258	1.21 0.98-1.49	0.68 0.0246	1.15 0.93-1.41	0.89 0.0279	0.82 0.60-1.12	0.49 0.0545	0.95 0.76-1.19	0.61 0.0509
Extreme events	1.13 0.86-1.50	0.66 0.0446	1.08 0.84-1.37	0.47 0.0394	1.15 0.86-1.54	0.69 0.0387	1.09 0.81-1.47	0.71 0.0366	1.11 0.84-1.46	0.66 0.0460
Temperature	1.21 1.00-1.46	0.57 0.0429	1.17 0.99-1.38	0.39 0.0382	1.22 1.01-1.49	0.58 0.0371	1.39 1.12-1.72	0.54 0.0342	1.22 1.01-1.48	0.57 0.0441
Rainfall	1.00 0.89-1.12	0.67 0.0446	0.99 0.88-1.11	0.47 0.0394	1.01 0.90-1.13	0.71 0.0387	1.01 0.83-1.23	0.71 0.0366	0.99 0.87-1.12	0.67 0.0459
Relative Humidity	0.94 0.82-1.08	0.64 0.0447	0.97 0.85-1.11	0.46 0.0395	0.95 0.83-1.09	0.67 0.0388	0.81 0.67-0.99	0.58 0.0404	0.96 0.83-1.10	0.64 0.0458
Population Density	0.86 0.67-1.10	0.67 0.0464	1.06 0.83-1.37	0.47 0.0386	0.91 0.70-1.18	0.70 0.0398	1.03 0.78-1.37	0.72 0.0363	0.94 0.72-1.22	0.66 0.0466
Tourist Arrivals	1.22 1.04-1.45	0.71 0.0410	1.12 0.95-1.33	0.49 0.0379	1.18 0.99-1.40	0.73 0.0365	1.08 0.86-1.36	0.72 0.0355	1.15 0.95-1.40	0.68 0.0439
Tourist Departures	0.95 0.84-1.08	0.64 0.0454	0.89 0.79-1.01	0.42 0.0410	0.89 0.78-1.01	0.63 0.0406	0.81 0.67-0.98	0.59 0.0377	0.90 0.79-1.04	0.62 1.04

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

VR-E

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=423; C=37; Y=14)		(n=325; C=28; Y=14)		(n=394; C=34; Y=14)		(n=333; C=30; Y=14)		(n=326; C=37; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
M_null										
$\hat{\beta}_0$	0.08 0.06-0.11	0.67 0.0430	0.10 0.07-0.13	0.53 0.0310	0.08 0.06-0.11	0.73 0.0364	0.09 0.06-0.13	0.77 0.0116	0.08 0.06-0.11	0.63 0.0403
M_uni										
ATB sales of interest	1.20 0.96-1.48	0.62 0.0361	1.13 0.91-1.41	0.50 0.0360	1.19 0.95-1.49	0.67 0.0313	1.03 0.89-1.19	0.76 0.0110	1.19 0.94-1.51	0.59 0.0349
Global ATB sales	1.14 0.90-1.42	0.68 0.0387	1.10 0.87-1.40	0.54 0.0367	1.14 0.90-1.45	0.74 0.0328	0.94 0.75-1.19	0.75 0.0116	1.03 0.82-1.29	0.63 0.0393
GHS index	1.13 0.86-1.49	0.65 0.0431	1.17 0.90-1.53	0.50 0.0400	1.15 0.86-1.55	0.70 0.0365	1.06 0.75-1.49	0.77 0.0117	1.15 0.88-1.51	0.61 0.0406
GDP	1.14 0.93-1.39	0.67 0.0363	1.14 0.95-1.37	0.51 0.0358	1.12 0.91-1.38	0.71 0.0322	1.09 0.92-1.29	0.77 0.0101	1.08 0.88-1.33	0.63 0.0372
Extreme events	0.82 0.62-1.08	0.62 0.0427	0.79 0.61-1.02	0.47 0.0398	0.81 0.60-1.10	0.67 0.0361	0.92 0.68-1.24	0.76 0.0117	0.83 0.65-1.07	0.58 0.0396
Temperature	0.87 0.68-1.12	0.67 0.0430	0.86 0.68-1.08	0.52 0.0390	0.85 0.64-1.11	0.73 0.0359	1.25 0.96-1.63	0.71 0.0103	0.85 0.68-1.09	0.63 0.0398
Rainfall	0.94 0.76-1.17	0.67 0.0429	0.97 0.78-1.20	0.52 0.0399	0.95 0.76-1.20	0.72 0.0364	1.03 0.81-1.32	0.77 0.116	0.93 0.74-1.17	0.63 0.0402
Relative Humidity	1.13 0.89-1.42	0.71 0.0428	1.19 0.95-1.49	0.55 0.0390	1.16 0.91-1.48	0.78 0.0358	0.88 0.69-1.13	0.74 0.0113	1.09 0.88-1.37	0.64 0.0402
Population Density	0.81 0.62-1.06	0.64 0.0439	0.82 0.62-1.09	0.50 0.0407	0.81 0.61-1.09	0.68 0.0370	0.86 0.62-1.20	0.76 0.0121	0.81 0.62-1.06	0.58 0.0405
Tourist Arrivals	1.18 0.89-1.56	0.75 0.0422	1.02 0.79-1.33	0.54 0.0400	1.18 0.88-1.57	0.80 0.0361	1.05 0.74-1.48	0.80 0.0114	1.08 0.84-1.40	0.65 0.0403
Tourist Departures	1.09 0.88-1.36	0.69 0.0430	1.15 0.94-1.40	0.52 0.0403	1.08 0.86-1.37	0.74 0.0365	1.00 0.79-1.26	0.77 0.0116	1.05 0.84-1.32	0.63 0.0404

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

PR-Sp

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=437; C=38; Y=14)		(n=310; C=30; Y=14)		(n=396; C=34; Y=14)		(n=340; C=31; Y=14)		(n=310; C=37; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
M_null										
$\hat{\beta}_0$	0.30 0.25-0.36	0.28 0.0053	0.31 0.25-0.38	0.32 0.0055	0.33 0.28-0.29	0.21 0.0053	0.23 0.18-0.29	0.39 0.0102	0.31 0.26-0.37	0.26 0.0071
M_uni										
ATB sales of interest	1.03 0.92-1.16	0.27 0.0054	1.04 0.91-1.18	0.32 0.0056	1.02 0.91-1.14	0.21 0.0053	1.00 0.84-1.19	0.39 0.0102	1.05 0.93-1.19	0.26 0.0072
Global ATB sales	1.12 1.01-1.25	0.26 0.0053	1.12 0.99-1.26	0.31 0.0055	1.09 0.98-1.21	0.21 0.0052	1.11 0.94-1.31	0.40 0.0102	1.12 1.00-1.25	0.25 0.0071
GHS index	0.93 0.78-1.09	0.27 0.0053	0.91 0.75-1.11	0.31 0.0055	0.99 0.85-1.16	0.21 0.0053	0.84 0.67-1.05	0.35 0.0105	0.91 0.77-1.07	0.25 0.0071
GDP	0.93 0.84-1.03	0.26 0.0047	0.87 0.78-0.96	0.28 0.0046	0.93 0.85-1.03	0.19 0.0046	0.72 0.62-0.82	0.26 0.0027	0.94 0.85-1.05	0.24 0.0064
Extreme events	1.15 0.97-1.37	0.26 0.0053	1.16 0.95-1.41	0.30 0.0055	1.12 0.95-1.32	0.20 0.0053	1.22 0.99-1.49	0.34 0.0104	1.16 0.98-1.38	0.24 0.0071
Temperature	1.11 0.97-1.26	0.26 0.0060	1.08 0.94-1.25	0.31 0.0061	1.06 0.93-1.20	0.20 0.0056	1.33 1.12-1.58	0.29 0.0120	1.09 0.95-1.24	0.25 0.0077
Rainfall	0.97 0.88-1.07	0.28 0.0054	0.95 0.86-1.05	0.33 0.0056	0.96 0.87-1.07	0.21 0.0053	1.02 0.85-1.22	0.38 0.0103	1.01 0.92-1.10	0.26 0.0071
Relative Humidity	0.89 0.81-0.98	0.23 0.0062	0.88 0.80-0.97	0.27 0.0066	0.91 0.83-0.99	0.18 0.0060	0.80 0.69-0.92	0.29 0.0110	0.89 0.80-0.99	0.22 0.0080
Population Density	0.90 0.76-1.06	0.26 0.0053	0.86 0.71-1.05	0.30 0.0054	0.98 0.84-1.15	0.21 0.0053	0.80 0.63-1.02	0.36 0.0098	0.88 0.74-1.04	0.25 0.0071
Tourist Arrivals	0.88 0.76-1.02	0.28 0.0048	0.84 0.71-0.98	0.31 0.0046	0.90 0.78-1.03	0.21 0.0048	0.84 0.69-1.01	0.36 0.0085	0.93 0.81-1.06	0.25 0.0066
Tourist Departures	0.92 0.82-1.02	0.25 0.0049	0.91 0.81-1.03	0.29 0.0050	0.93 0.83-1.04	0.19 0.0049	0.85 0.71-1.03	0.30 0.0095	0.89 0.79-1.00	0.22 0.0062

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

	Main analysis		Sensitivity analysis 1		Sensitivity analysis 2		Sensitivity analysis 3		Sensitivity analysis 4	
Data	(n=429; C=38; Y=14)		(n=297; C=29; Y=14)		(n=388; C=34; Y=14)		(n=385; C=34; Y=14)		(n=307; C=37; Y=14)	
Variable	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *	FE	RE *
	M_null									
$\hat{\beta}_0$	0.24 0.19-0.30	0.46 0.0001	0.26 0.20-0.34	0.51 0.0012	0.27 0.22-0.33	0.36 0.0003	0.17 0.13-0.23	0.67 <1 ^e -04	0.26 0.21-0.32	0.42 0.0025
	M_uni									
ATB sales of interest	1.13 1.04-1.23	0.47 <1 ^e -04	1.16 1.06-1.26	0.52 0.0008	1.11 1.02-1.21	0.38 0.0002	0.98 0.86-1.13	0.66 <1 ^e -04	1.08 0.99-1.18	0.43 0.0015
Global ATB sales	1.16 1.02-1.32	0.44 0.0003	1.10 0.96-1.27	0.49 0.0014	1.12 0.99-1.27	0.36 0.0005	1.13 0.92-1.38	0.67 <1 ^e -04	1.12 0.98-1.27	0.41 0.0029
GHS index	0.95 0.76-1.18	0.45 0.0001	0.93 0.72-1.19	0.50 0.0012	1.03 0.84-1.26	0.36 0.0003	0.91 0.68-1.22	0.65 <1 ^e -04	0.94 0.76-1.15	0.41 0.0025
GDP	0.90 0.83-0.98	0.44 <1 ^e -04	0.86 0.79-0.94	0.48 0.0002	0.89 0.81-0.96	0.35 <1 ^e -04	0.81 0.68-0.96	0.56 <1 ^e -04	0.87 0.79-0.95	0.39 0.0005
Extreme events	1.25 1.00-1.57	0.41 0.0001	1.25 0.97-1.61	0.45 0.0012	1.21 0.98-1.49	0.32 0.0003	1.37 1.04-1.81	0.55 <1 ^e -04	1.24 1.01-1.54	0.37 0.0026
Temperature	0.90 0.77-1.05	0.48 <1 ^e -04	0.86 0.72-1.03	0.54 0.0003	0.86 0.74-1.00	0.37 <1 ^e -04	1.06 0.83-1.36	0.65 <1 ^e -04	0.88 0.75-1.04	0.44 0.0017
Rainfall	0.98 0.87-1.10	0.46 0.0001	1.00 0.90-1.11	0.51 0.0012	0.96 0.86-1.09	0.35 0.0003	0.90 0.73-1.12	0.68 <1 ^e -04	1.02 0.92-1.13	0.42 0.0025
Relative Humidity	1.01 0.91-1.13	0.47 <1 ^e -04	1.02 0.91-1.14	0.53 0.0011	1.03 0.92-1.15	0.37 0.0002	0.83 0.67-1.01	0.54 <1 ^e -04	1.00 0.89-1.12	0.42 0.0025
Population Density	0.91 0.73-1.13	0.46 <1 ^e -04	0.83 0.64-1.08	0.49 0.0011	0.99 0.81-1.22	0.36 0.0003	0.81 0.60-1.10	0.64 <1 ^e -04	0.87 0.70-1.09	0.41 0.0024
Tourist Arrivals	0.83 0.70-0.98	0.47 <1 ^e -04	0.77 0.64-0.93	0.49 0.0004	0.83 0.70-0.99	0.40 <1 ^e -04	0.87 0.70-1.09	0.68 <1 ^e -04	0.88 0.75-1.04	0.43 0.0019
Tourist Departures	0.93 0.82-1.05	0.43 <1 ^e -04	0.93 0.81-1.06	0.48 0.0009	0.95 0.84-1.07	0.35 0.0002	0.97 0.78-1.20	0.64 <1 ^e -04	0.92 0.80-1.04	0.39 0.0019

*spatial (top) and temporal (bottom) random effect

Tableau A2. **Résultats des modèles complets multivariés (avant la sélection *backward* des variables) pour l'analyse principale, par combinaisons bactérie-antibiotique.**

Résultats du modèle de régression linéaire généralisé à effets mixtes. * n représente le nombre d'observations ; C, le nombre de pays et Y, le nombre d'années. Les résultats sont présentés pour les modèles multivariés complets (avant sélection *backward*), et sont comparés aux résultats des modèles multivariés finaux (après sélection *backward*). Les variables qui sont incluses dans le modèle complet sont sélectionnées parmi celles associées à une valeur de p inférieure à 20 % dans le modèle univarié. Les variables associées à des coefficients qui sont significativement différent de zéro ($p < 5 \%$) sont mises en évidence en gras. Les coefficients des effets fixes sont rapportés sous forme exponentielle. Les variances des effets aléatoires spatiaux et temporels sont rapportées respectivement sous la forme σ_{bc}^2 et $\sigma_{\phi_t}^2$. **Combinaisons :** FR-Ec : *Escherichia coli* résistant aux fluoroquinolones ; APR-Ec : *E. coli* résistant aux aminopénicillines ; 3GCR-Ec : *E. coli* résistant aux céphalosporines de troisième génération ; FR-Kp : *Klebsiella pneumoniae* résistant aux fluoroquinolones ; 3GCR-Kp : *K. pneumoniae* résistant aux céphalosporines de troisième génération ; CR-Kp : *K. pneumoniae* résistant aux carbapénèmes ; FR-Pa : *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux fluoroquinolones ; CR-Pa : *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes ; FR-Ab : *Acinetobacter baumannii* résistant aux fluoroquinolones ; CR-Ab : *A. baumannii* résistant aux carbapénèmes ; VR-E : Entérocoques résistants à la vancomycine ; PR-Sp : *Streptococcus pneumoniae* non-sensibles à la pénicilline ; MLR-Sp : *S. pneumoniae* résistant aux macrolides. **Antibiotiques :** Les ventes d'antibiotiques d'intérêt pour chaque combinaison sont les suivantes : quinolones (FR-Ec, FR-Kp, FR-Pa, FR-Ab) ; pénicillines à large spectre (APR-Ec et PR-Sp) ; céphalosporines de troisième génération (3GCR-Ec et 3GCR-Kp) ; carbapénèmes (CR-Kp, CR-Pa et CR-Ab) ; glycopeptides (VR-E) et macrolides (MLR-Sp).

Data *	FR-Ec		APR-Ec		3GCR-Ec		FR-Kp		3GCR-Kp		CR-Kp		FR-Pa		CR-Pa		FR-Ab		CR-Ab		VR-E		PR-Sp		MLR-Sp		
	n=471; C=41; Y=14	M_full M_multi	n=471; C=41; Y=14	M_full M_multi	n=471; C=41; Y=14	M_full M_multi	n=467; C=41; Y=14	M_full M_multi	n=467; C=41; Y=14	M_full M_multi	n=413; C=35; Y=14	M_full M_multi	n=472; C=41; Y=14	M_full M_multi	n=410; C=37; Y=14	M_full M_multi	n=423; C=37; Y=14	M_full M_multi	n=410; C=37; Y=14	M_full M_multi	n=423; C=37; Y=14	M_full M_multi	n=437; C=38; Y=14	M_full M_multi	n=429; C=38; Y=14	M_full M_multi	
Fixed Effects e^{β} [95% CI]																											
β_0	0.33 0.30-0.36	0.33 0.30-0.36	0.21 0.18-0.23	0.25 0.21-0.30	0.25 0.21-0.30	0.31 0.26-0.36	0.02 0.01-0.04	0.02 0.01-0.04	0.02 0.01-0.04	0.02 0.01-0.04	0.39 0.36-0.42	0.19 0.17-0.22	0.19 0.17-0.22	0.55 0.46-0.66	0.39 0.29-0.52	0.39 0.29-0.52	0.08 0.06-0.11	0.08 0.06-0.11	0.30 0.26-0.36	0.30 0.26-0.36	0.08 0.06-0.11	0.08 0.06-0.11	0.30 0.26-0.36	0.30 0.26-0.36	0.25 0.20-0.30	0.25 0.20-0.30	
ATB sales of interest	1.10 1.05-1.16	1.11 1.06-1.17	-	1.06 0.97-1.15	1.06 0.97-1.15	-	-	-	-	1.06 1.01-1.10	1.06 1.01-1.10	-	-	1.05 0.98-1.10	1.14 1.05-1.24	1.16 1.06-1.26	1.17 0.95-1.45	1.17 0.95-1.45	-	-	1.08 0.98-1.18	1.08 0.98-1.18	-	-	1.08 0.98-1.18	1.08 0.98-1.18	
Global ATB sales	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.93 0.84-1.04	0.93 0.84-1.04	-	0.82 0.72-0.93	0.82 0.72-0.93	1.06 0.84-1.33	1.06 0.84-1.33	-	-	1.15 1.04-1.28	1.15 1.04-1.28	1.12 1.01-1.24	1.12 1.01-1.24	1.18 1.03-1.35	1.18 1.03-1.35	
GHS index	0.91 0.83-0.99	0.85 0.73-0.95	0.83 0.73-0.95	0.68 0.57-0.81	0.63 0.54-0.74	0.63 0.54-0.74	0.61 0.52-0.71	0.71 0.45-1.10	0.64 0.44-0.94	0.89 0.63-0.99	0.90 0.84-0.96	0.89 0.83-0.99	0.73 0.63-0.84	0.73 0.66-0.82	0.71 0.59-0.85	0.71 0.59-0.85	0.82 0.45-0.94	0.82 0.45-0.94	-	-	0.96 0.86-1.06	0.96 0.86-1.06	-	-	0.93 0.85-1.02	0.93 0.85-1.02	
GDP	0.96 0.90-1.03	0.98 0.95-1.01	0.97 0.88-1.10	0.96 0.83-1.12	0.96 0.83-1.12	-	0.88 0.54-1.43	0.88 0.54-1.43	0.88 0.69-1.58	0.92 0.85-0.99	0.92 0.85-0.99	1.11 0.96-1.30	1.11 0.96-1.30	-	1.19 1.00-1.42	1.23 1.04-1.47	-	-	-	-	1.09 0.92-1.29	1.09 0.92-1.29	-	-	1.34 1.08-1.68	1.34 1.08-1.68	
Extreme events	1.12 1.02-1.23	1.16 1.05-1.27	1.05 1.01-1.09	1.09 1.03-1.27	1.09 1.03-1.27	-	1.05 0.69-1.58	1.05 0.69-1.58	1.05 0.96-1.14	0.96 0.90-1.03	0.96 0.90-1.03	1.06 0.91-1.24	1.06 0.91-1.24	-	1.11 0.91-1.37	1.11 0.91-1.37	-	-	-	-	1.02 0.89-1.16	1.02 0.89-1.16	-	-	0.87 0.76-1.01	0.87 0.76-1.01	
Temperature	1.08 0.99-1.19	1.03 0.99-1.08	1.08 1.00-1.08	1.09 0.93-1.27	1.09 0.93-1.27	1.10 0.97-1.25	1.54 1.04-2.28	1.76 1.25-2.48	0.96 0.90-1.03	0.96 0.90-1.03	0.96 0.90-1.03	1.06 0.91-1.24	1.06 0.91-1.24	-	1.11 0.91-1.37	1.11 0.91-1.37	-	-	-	-	1.02 0.89-1.16	1.02 0.89-1.16	-	-	0.87 0.76-1.01	0.87 0.76-1.01	
Rainfall	1.07 1.00-1.14	-	1.06 0.95-1.18	-	-	-	1.14 0.86-1.52	1.14 0.86-1.52	-	-	-	1.05 0.94-1.17	1.05 0.94-1.17	-	0.94 0.86-1.02	0.92 0.85-0.99	-	-	-	-	0.93 0.84-1.02	0.93 0.84-1.02	-	-	-	-	
Relative Humidity	0.95 0.88-1.04	0.99 0.95-1.03	0.92 0.81-1.05	0.96 0.85-1.09	0.96 0.85-1.09	-	-	-	0.97 0.92-1.03	0.97 0.92-1.03	0.97 0.92-1.03	0.94 0.82-1.07	0.94 0.82-1.07	-	0.97 0.88-1.07	0.97 0.88-1.07	-	-	-	-	0.93 0.84-1.02	0.93 0.84-1.02	-	-	0.88 0.75-1.03	0.88 0.75-1.03	
Population Density	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.97 0.92-1.03	0.97 0.92-1.03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.96 0.86-1.08	0.96 0.86-1.08	-	-	-	-	
Tourist Arrivals	0.96 0.89-1.03	0.98 0.94-1.01	0.94 0.84-1.04	-	-	-	-	-	-	-	-	1.13 1.01-1.26	1.13 1.01-1.26	-	1.14 0.97-1.35	1.14 0.97-1.35	-	-	-	-	0.90 0.79-1.03	0.90 0.79-1.03	-	-	0.88 0.75-1.03	0.88 0.75-1.03	
Tourist Departures	0.99 0.92-1.06	0.97 0.94-1.01	0.96 0.93-1.00	0.98 0.88-1.11	0.98 0.88-1.11	-	0.90 0.60-1.36	0.90 0.60-1.36	-	0.99 0.93-1.05	0.99 0.93-1.05	0.87 0.78-0.98	0.87 0.78-0.98	-	0.94 0.87-1.02	0.94 0.87-1.02	-	-	-	-	0.96 0.86-1.08	0.96 0.86-1.08	-	-	-	-	
Variance of Random Effects $\hat{\sigma}^2$																											
$\hat{\sigma}_{b_c}^2$	0.06	0.07	0.01	0.11	0.13	0.23	0.24	1.13	1.13	0.03	0.03	0.13	0.11	0.26	0.30	0.71	0.80	0.57	0.67	0.19	0.22	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36	0.36
$\hat{\sigma}_{\phi_t}^2$	0.0001	0.0003	0.0002	0.0003	0.0113	0.0040	0.0042	0.5570	0.4855	0.0085	0.0083	0.0161	0.0233	0.0014	0.0012	0.0243	0.0226	0.0357	0.0430	0.0047	0.0062	0.0062	0.0062	0.0062	0.0062	0.0062	0.0062
AIC	3374.6	3373.0	3294.1	3291.5	3397.8	3380.9	3380.9	1906.5	1900.5	3186.0	3180.9	3136.2	3134.8	2633.5	2632.9	2737.2	2736.6	2206.2	2206.5	2630.7	2628.0	2630.7	2628.0	2630.7	2628.0	2630.7	2628.0

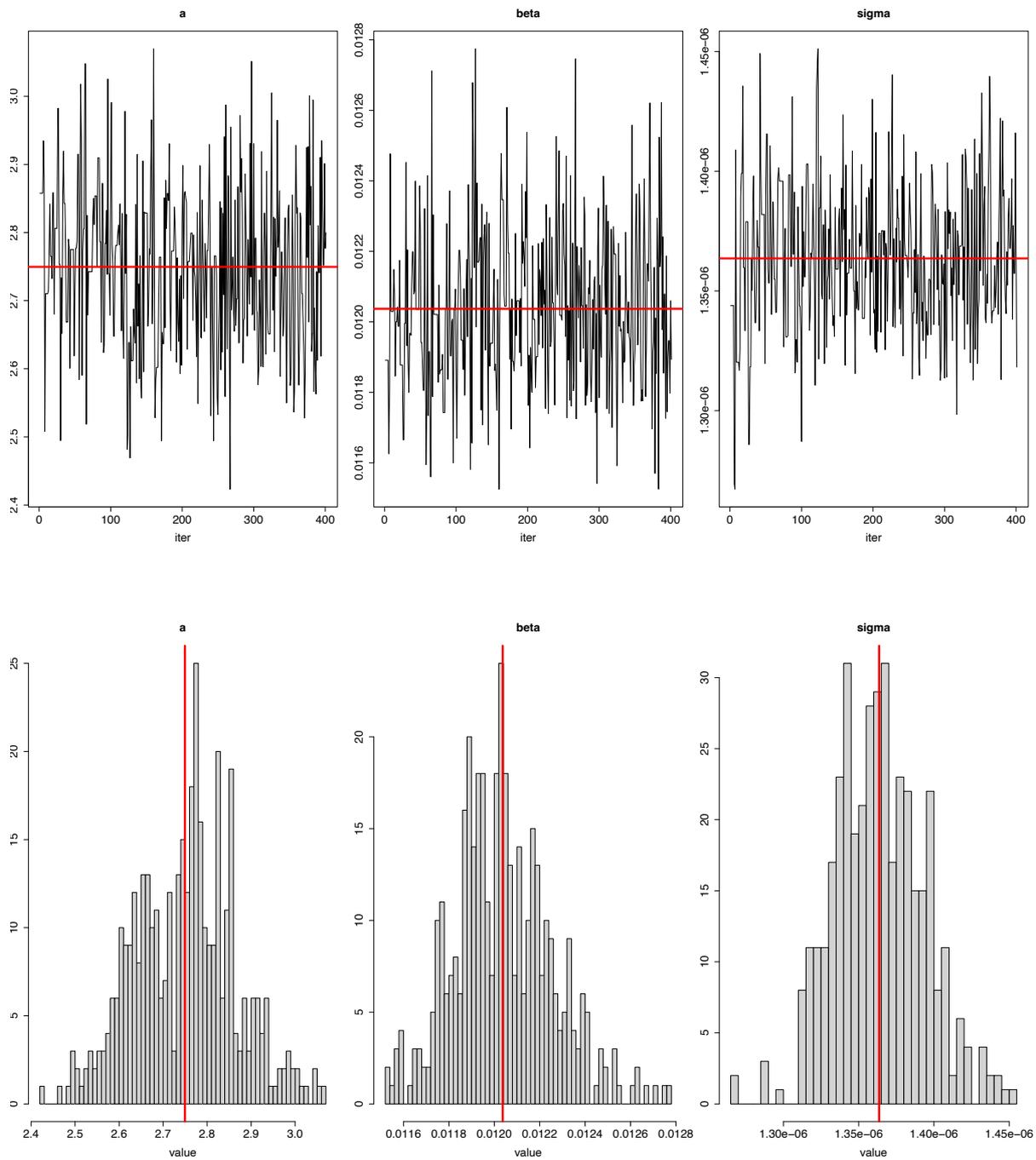


Figure A14. **Traces obtenues à partir de l’algorithme de MCMC : convergence des chaines et distributions postérieures pour le modèle 1.**

Traces obtenues après 100000 itérations et un échantillonnage toutes les 250 itérations.

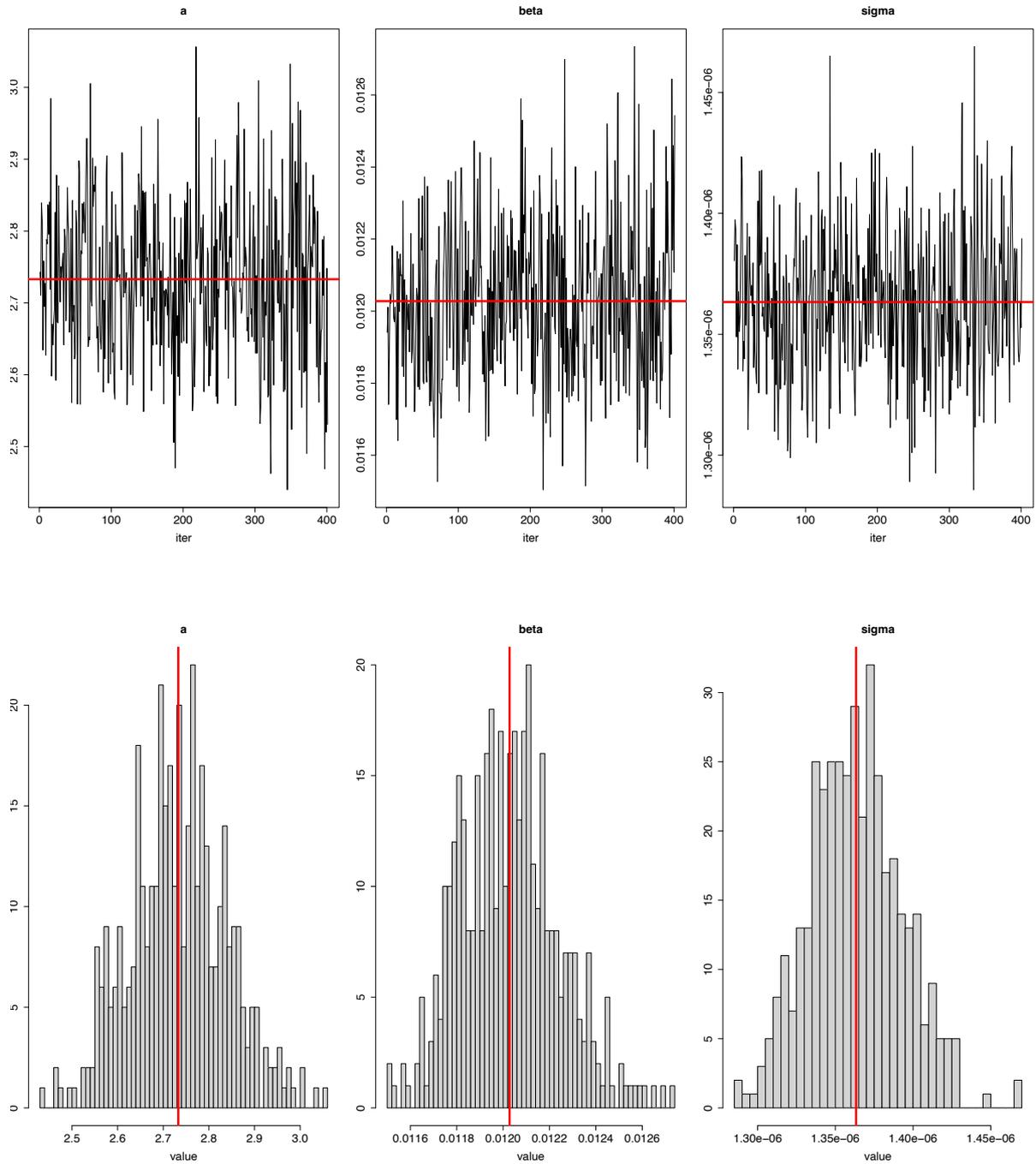


Figure A15. **Traces obtenues à partir de l’algorithme de MCMC : convergence des chaînes et distributions postérieures pour le modèle 2.**

Traces obtenues après 100000 itérations et un échantillonnage toutes les 250 itérations.

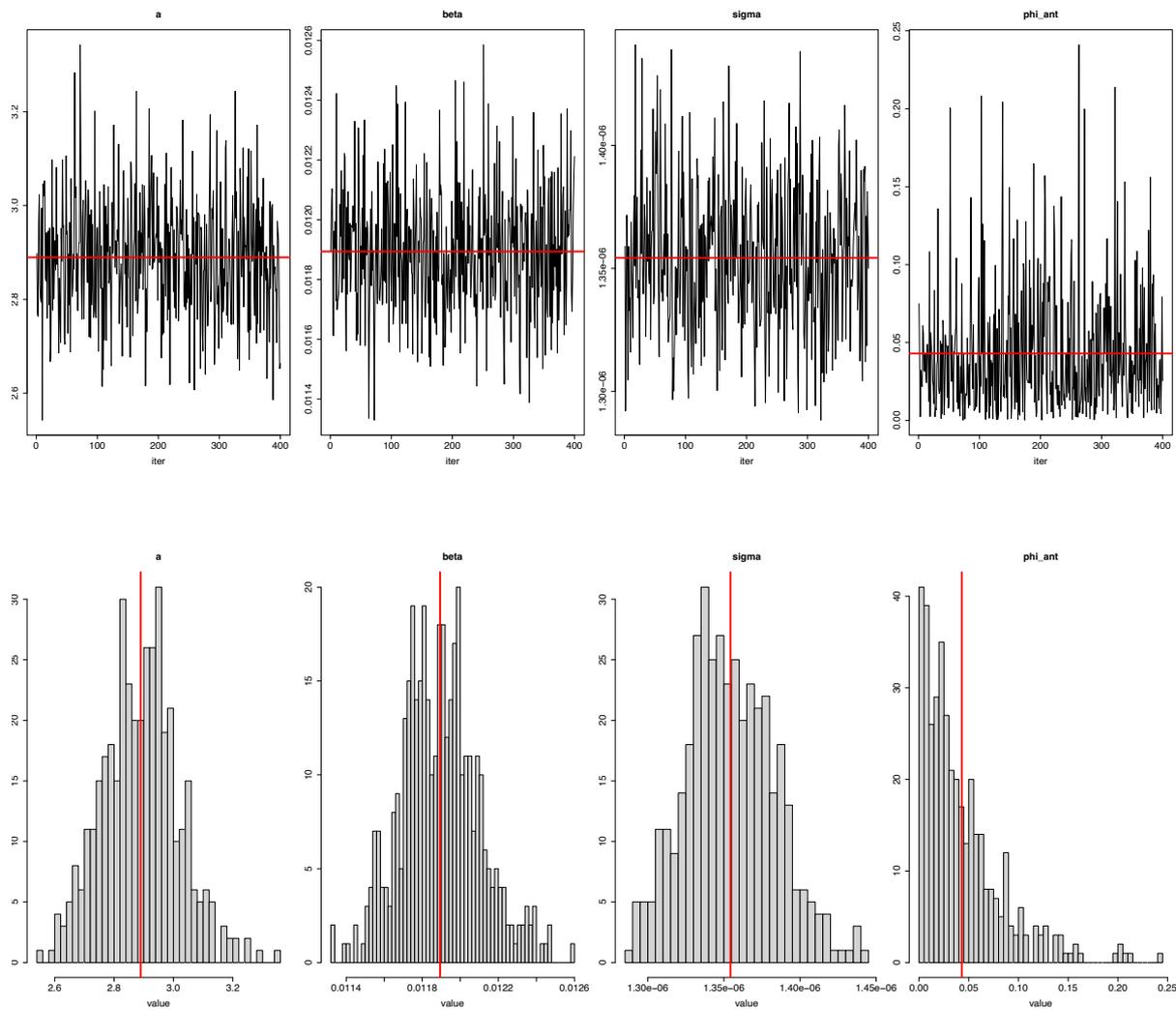
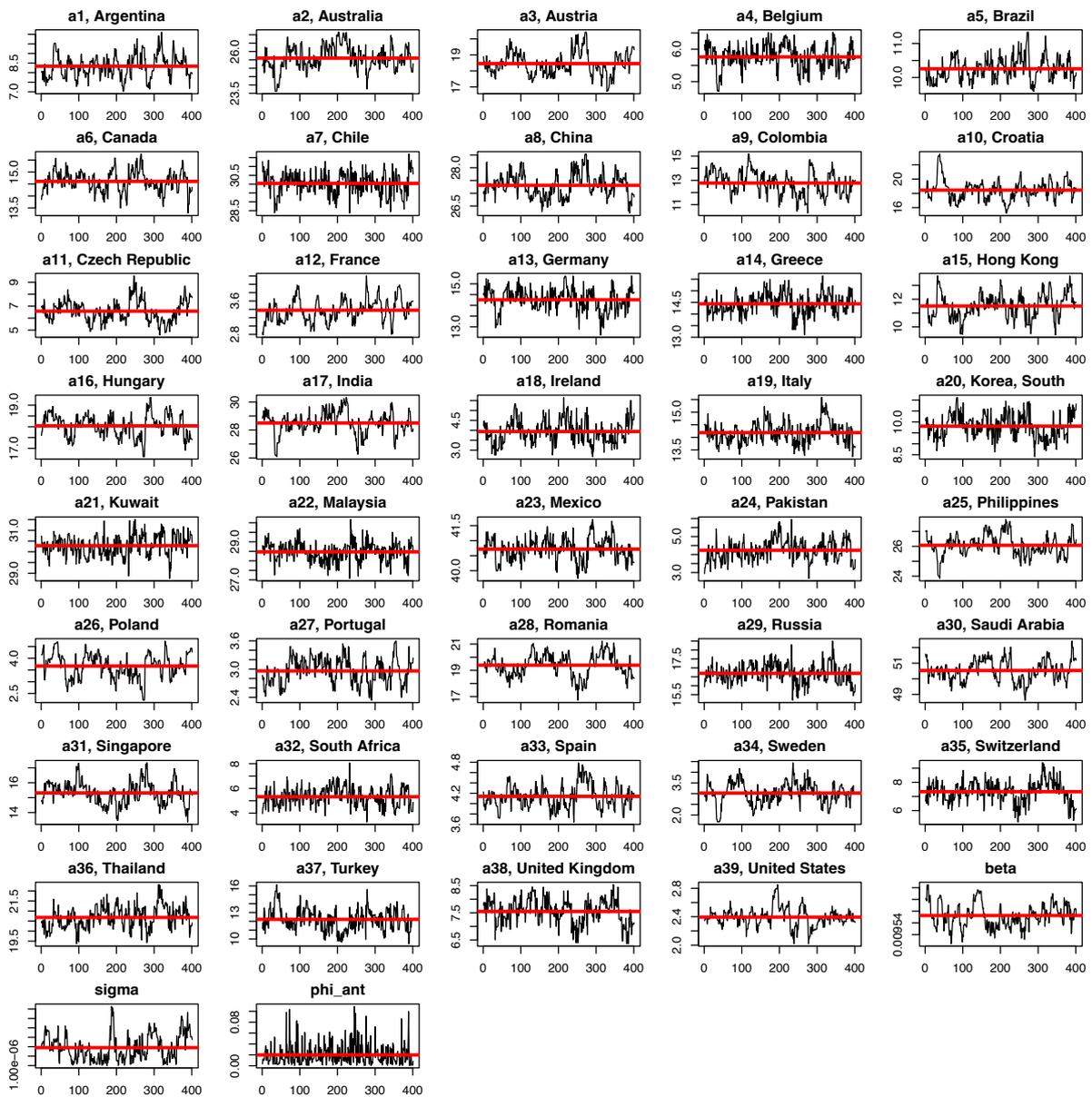


Figure A16. **Traces obtenues à partir de l’algorithme de MCMC : convergence des chaines et distributions postérieures pour le modèle 3.**

Traces obtenues après 100000 itérations et un échantillonnage toutes les 250 itérations.



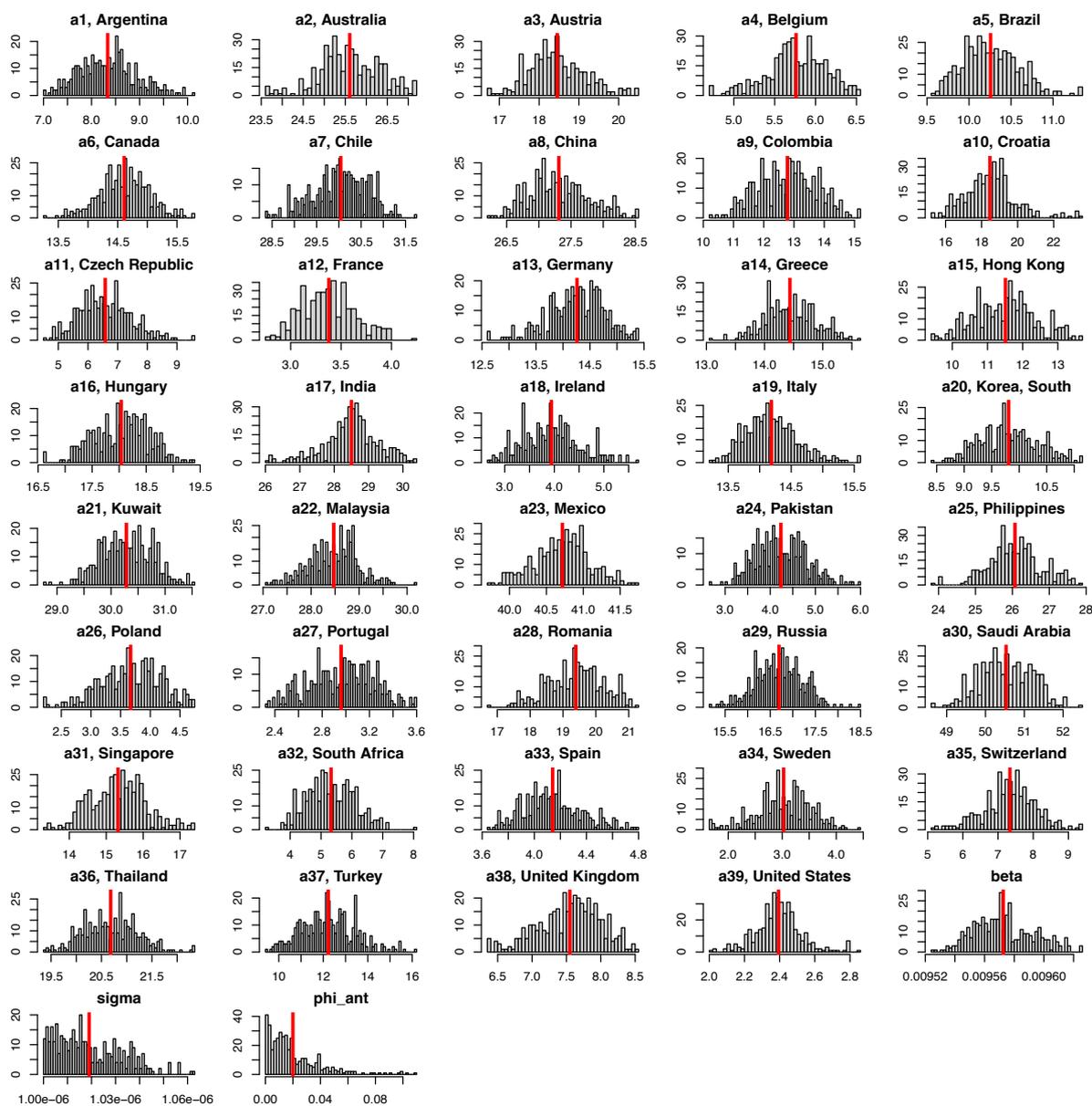
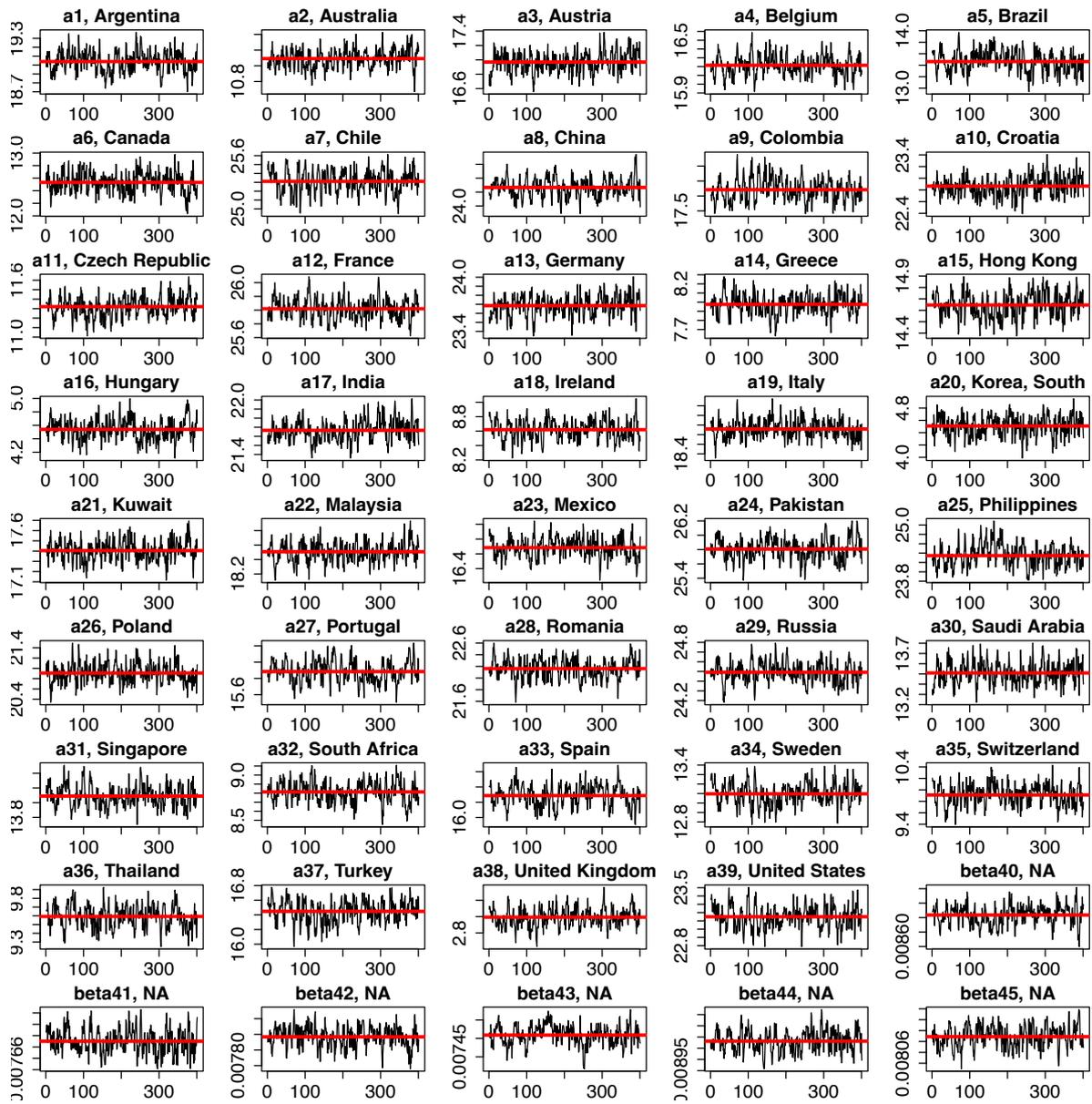
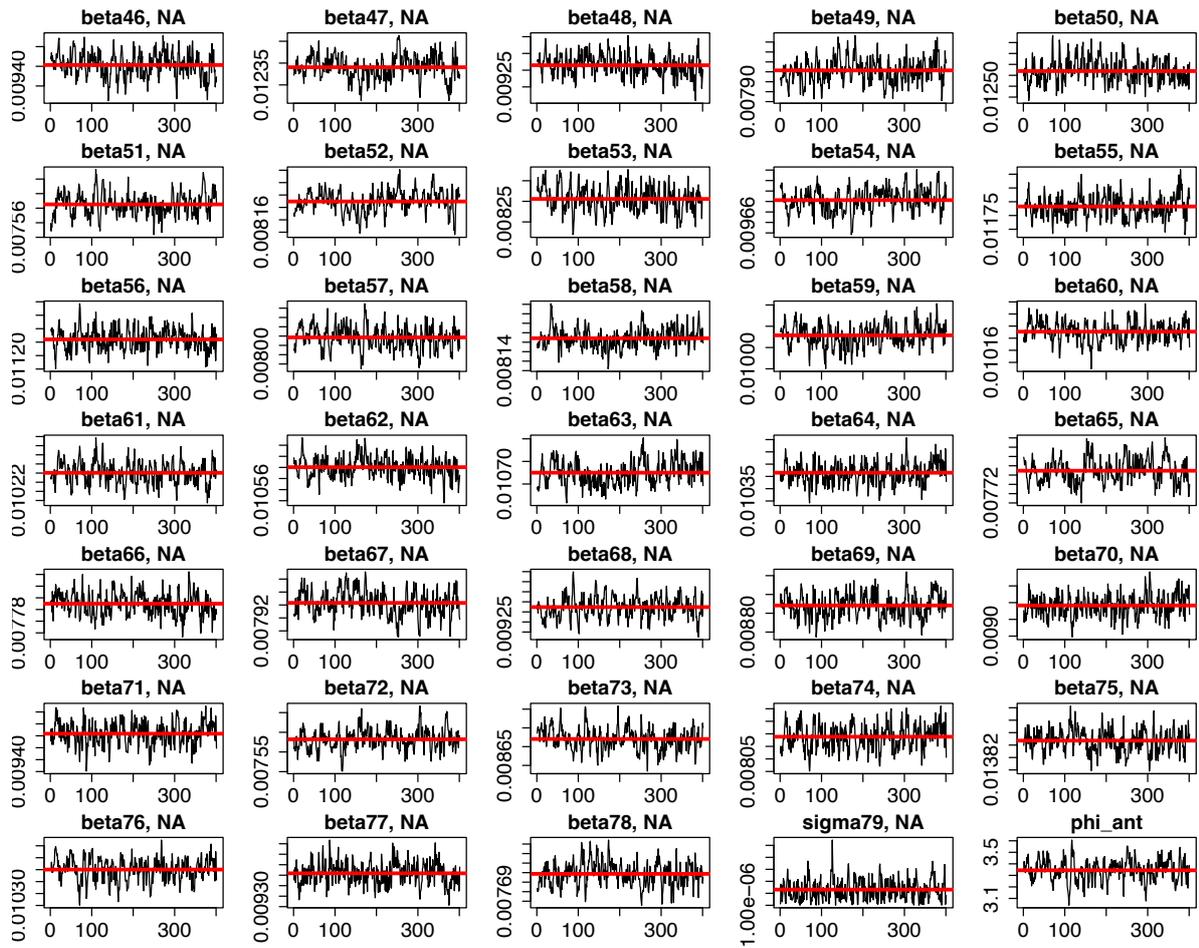
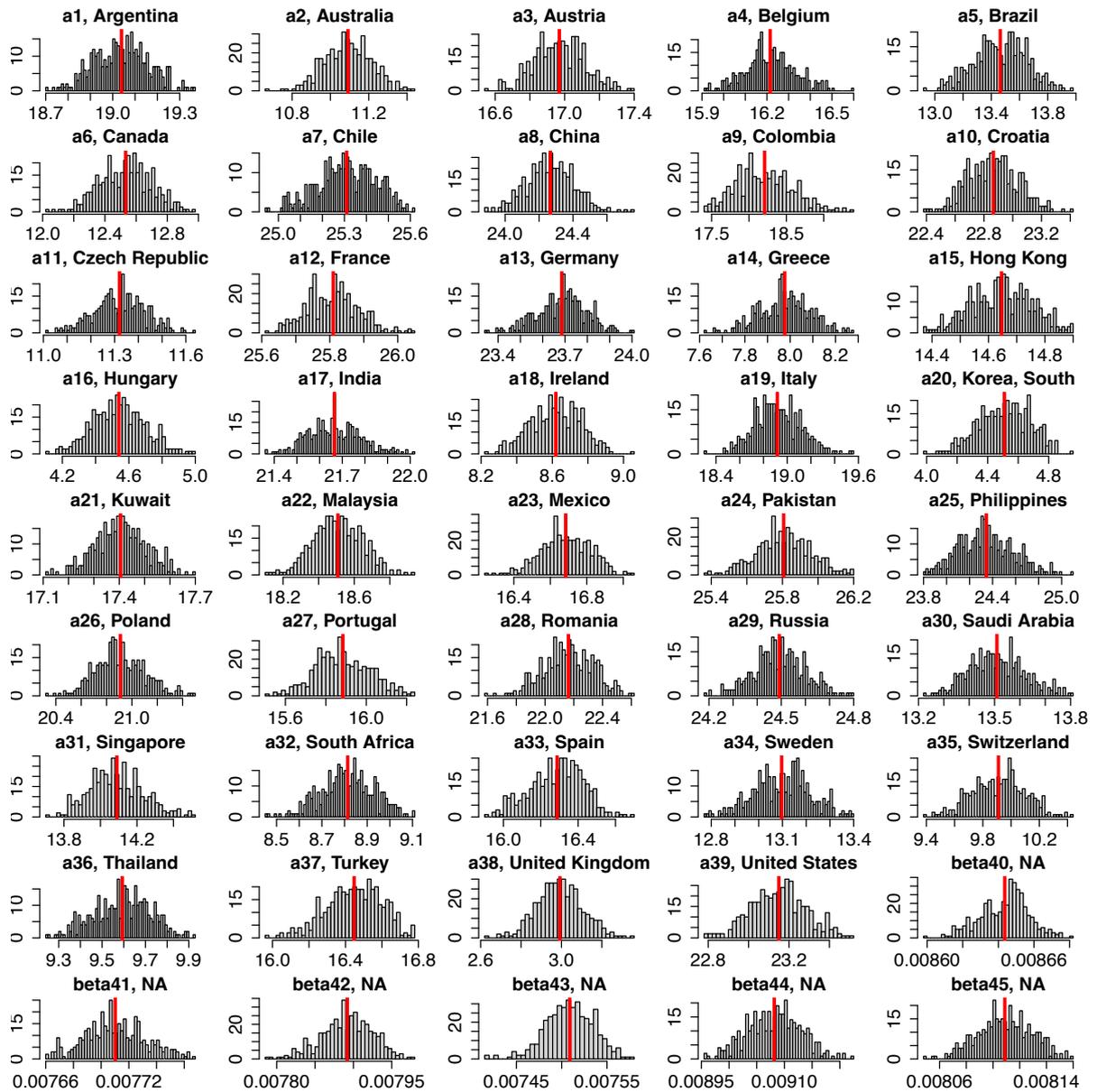


Figure A17. Traces obtenues à partir de l’algorithme de MCMC : convergence des chaines et distributions postérieures pour le modèle 4.

Traces obtenues après 100000 itérations et un échantillonnage toutes les 250 itérations.







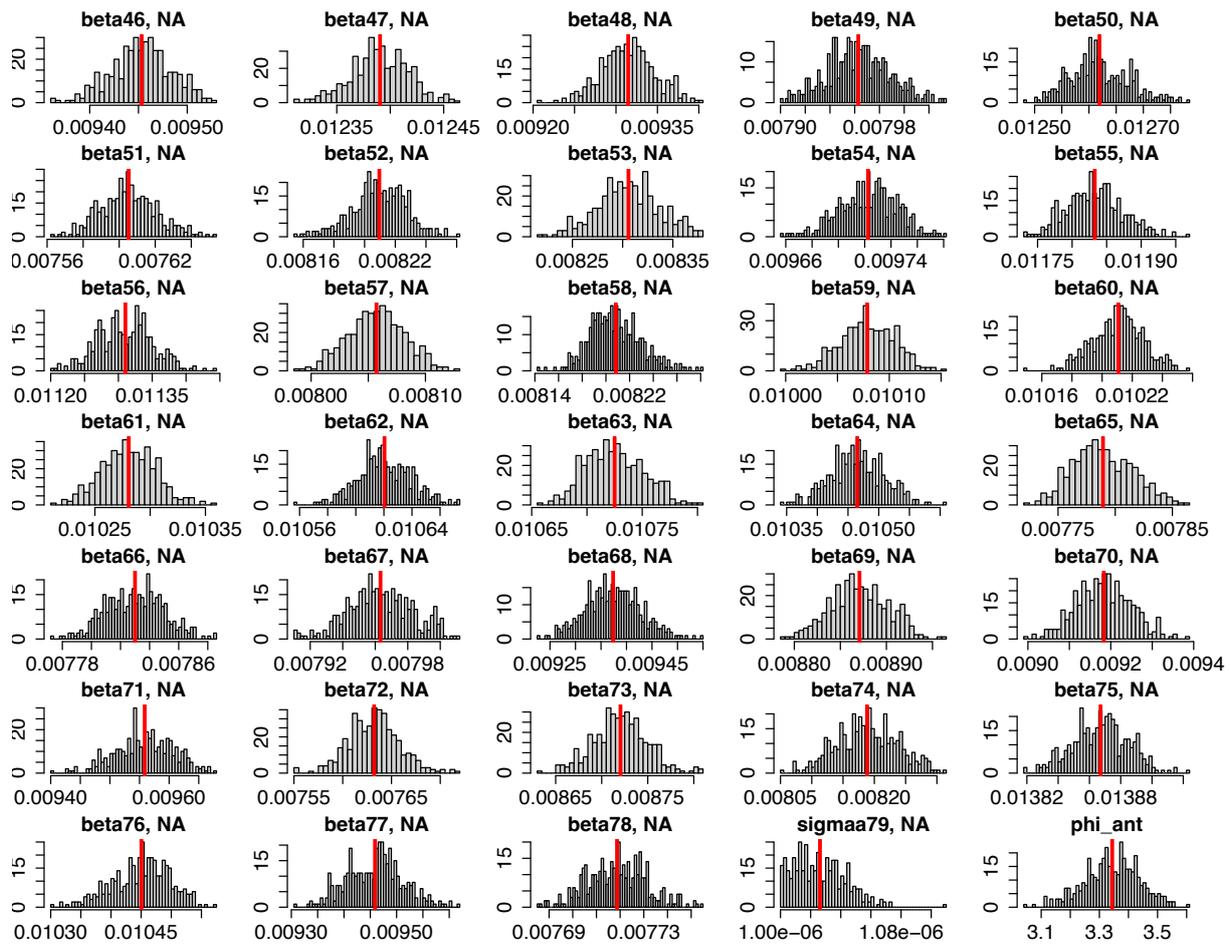
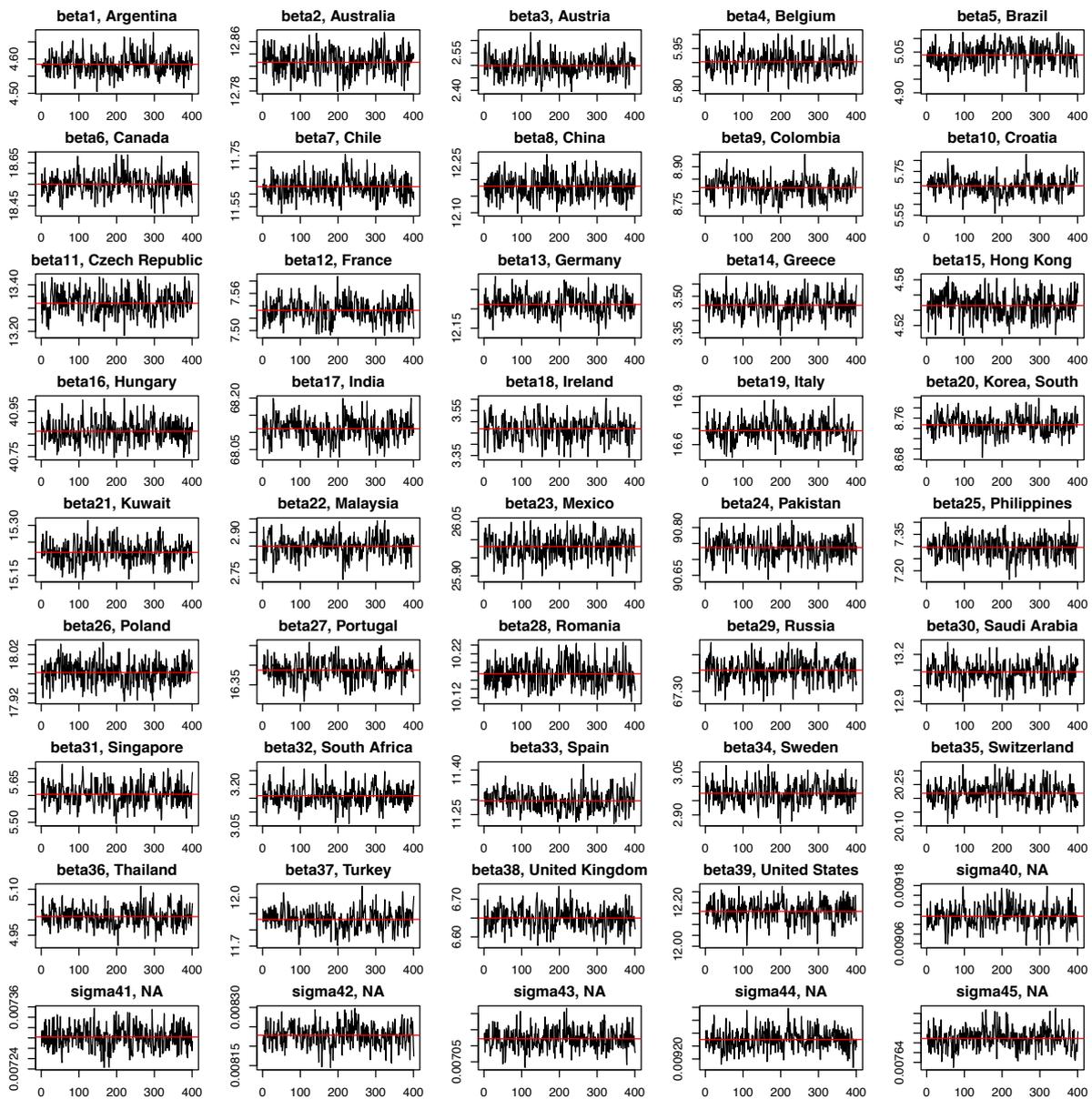
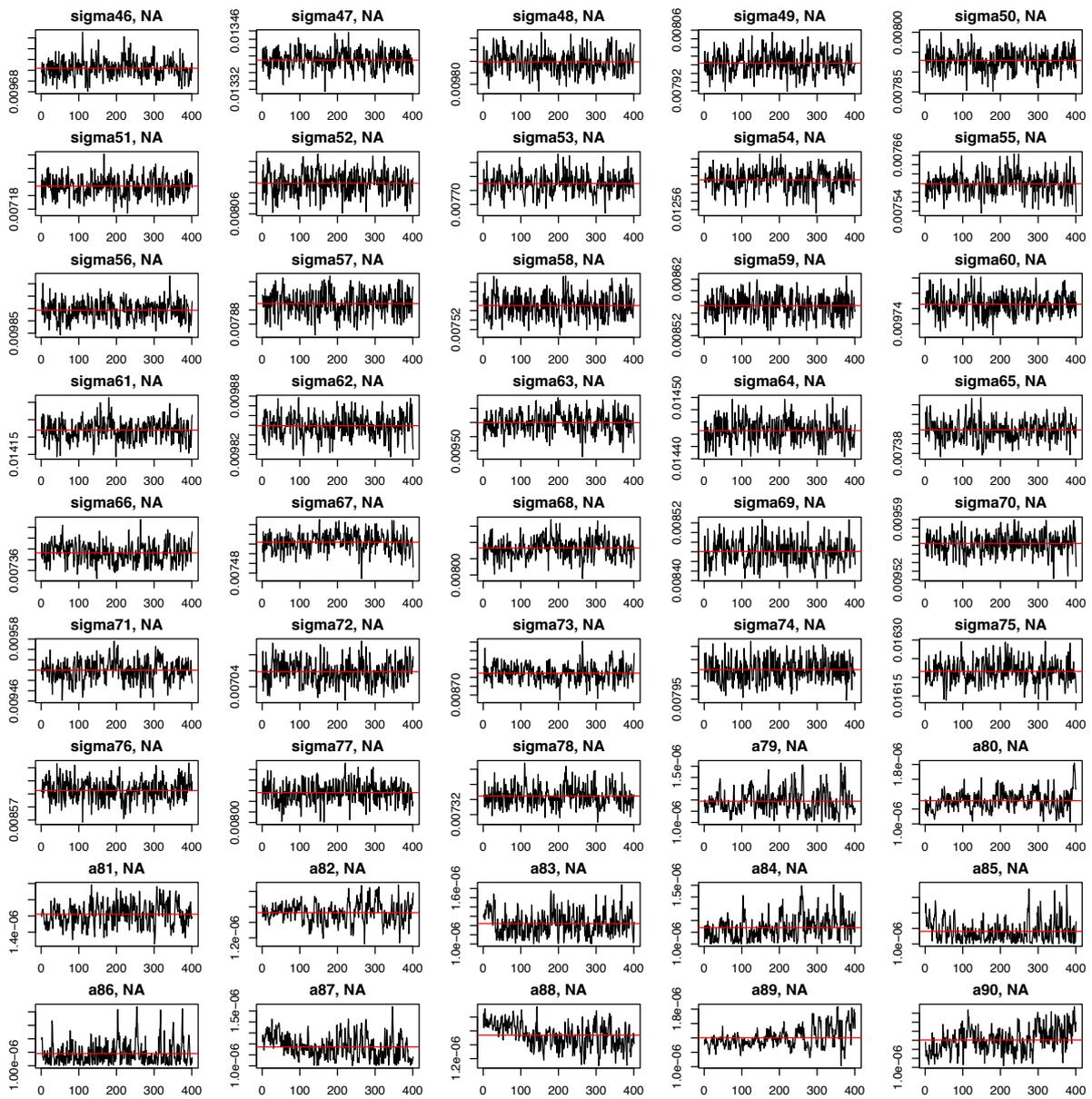
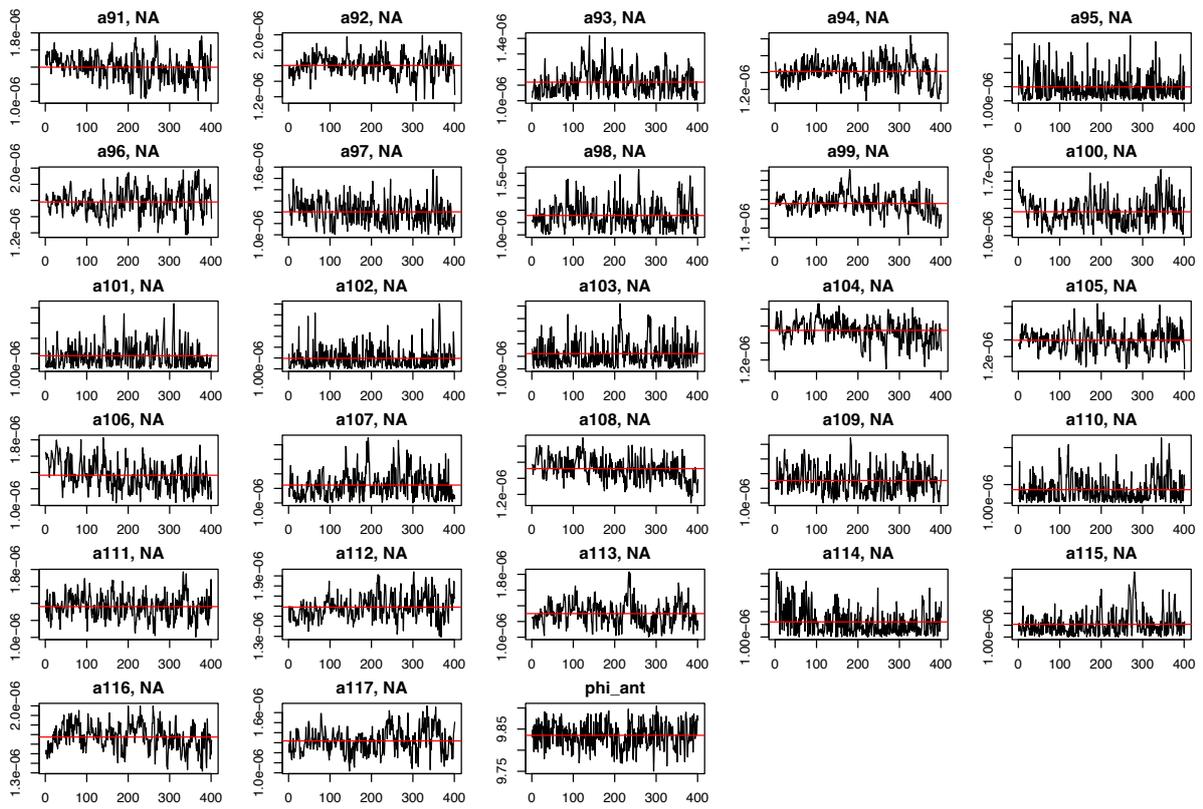


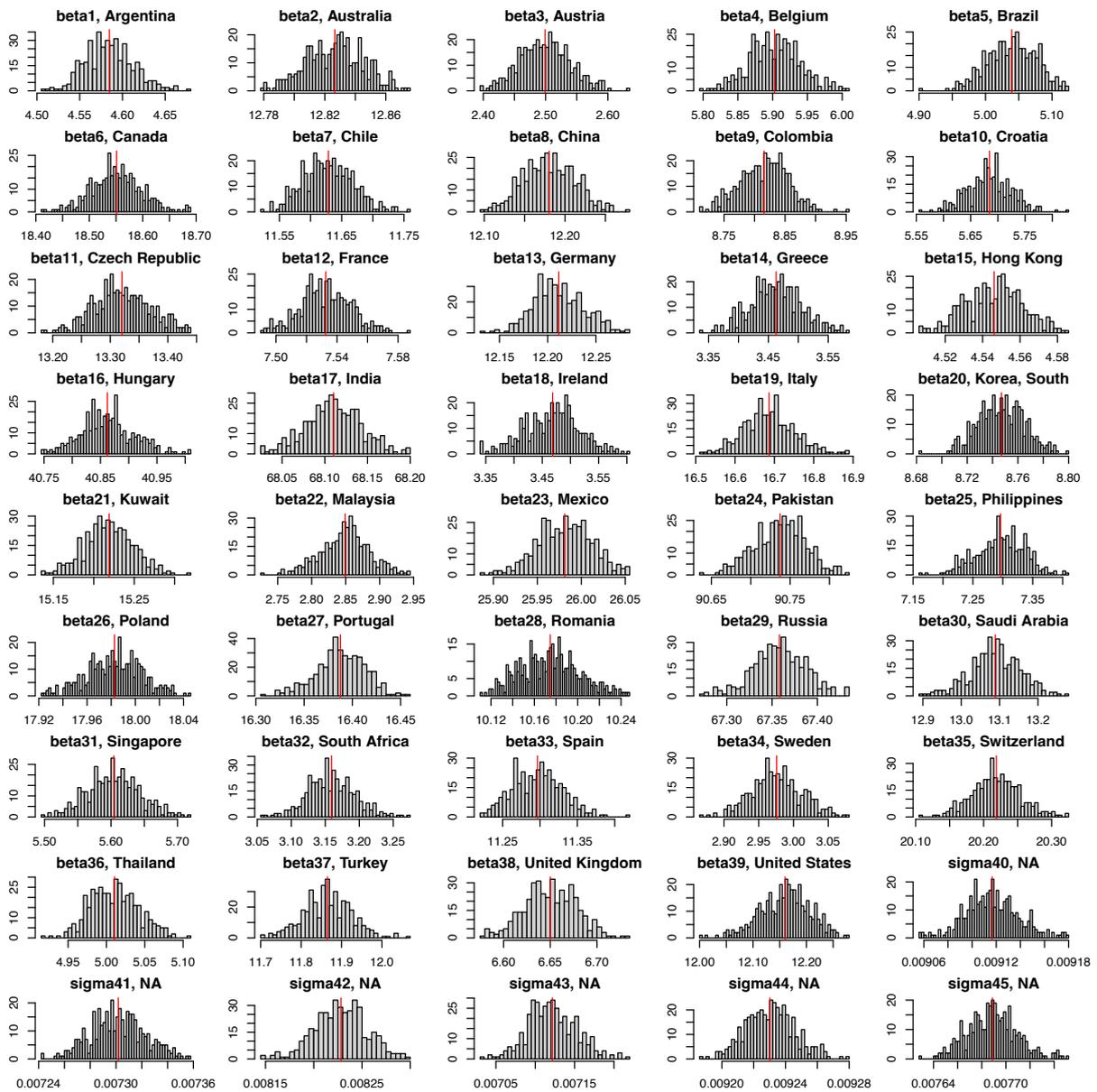
Figure A18. Traces obtenues à partir de l'algorithme de MCMC : convergence des chaines et distributions postérieures pour le modèle 5.

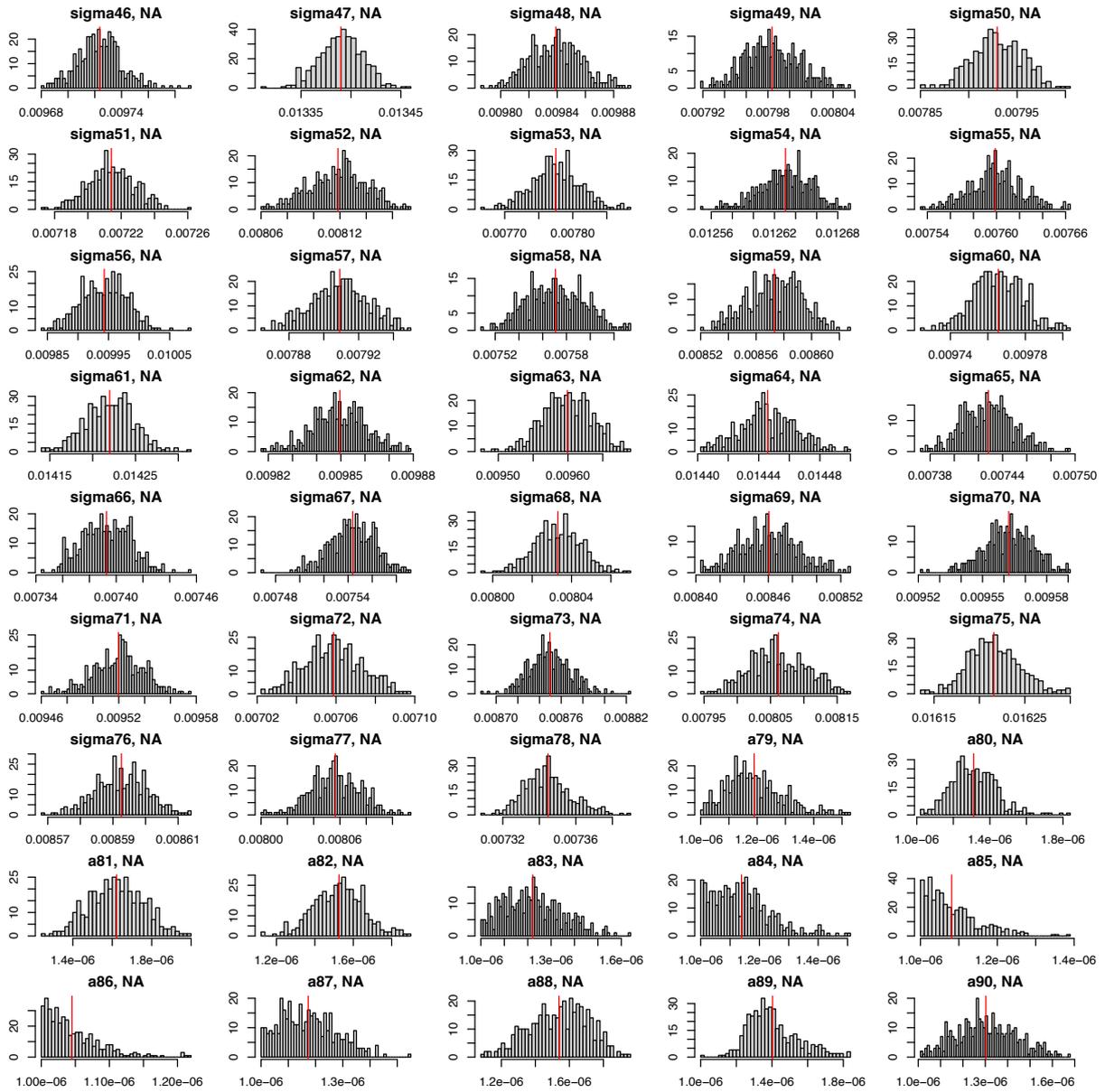
Traces obtenues après 100000 itérations et un échantillonnage toutes les 250 itérations.











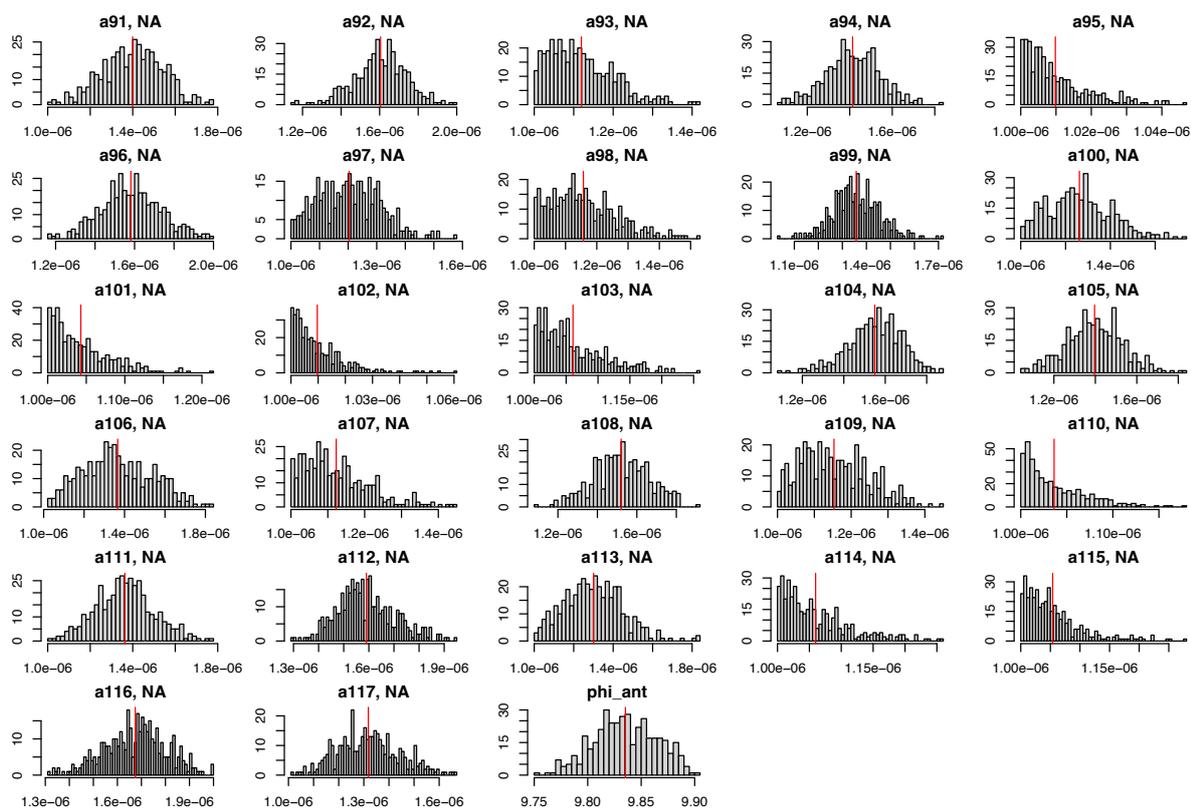


Figure A19. **Traces obtenues à partir de l’algorithme de MCMC : convergence des chaines et distributions postérieures pour le modèle 6.**

Traces obtenues après 100000 itérations et un échantillonnage toutes les 250 itérations.

Bibliographie.

1. A. Nizard, La mortalité en France au cours des cinquante dernières années | Cairn.info. *Etudes sur la mort*.
2. WHO, The top 10 causes of death (2020), (available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>).
3. HAS, Choix et durées d'antibiothérapie préconisées dans les infections bactériennes courantes (2021), (available at https://www.has-sante.fr/jcms/p_3278764/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-preconisees-dans-les-infections-bacteriennes-courantes).
4. HAS, Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé (2008), (available at https://www.has-sante.fr/jcms/c_665169/fr/strategie-d-antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante).
5. A. Fleming, On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae* - PMC. *Br J Exp Pathol* (1929).
6. M. I. Hutchings, A. W. Truman, B. Wilkinson, Antibiotics: past, present and future. *Curr. Opin. Microbiol.* **51**, 72–80 (2019).
7. N. D. Friedman, E. Temkin, Y. Carmeli, The negative impact of antibiotic resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **22**, 416–422 (2016).
8. D. M. Livermore, British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on The Urgent Need: Regenerating Antibacterial Drug Discovery and Development, Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* **66**, 1941–1944 (2011).
9. L. H. Taylor, S. M. Latham, M. E. Woolhouse, Risk factors for human disease emergence. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.* **356**, 983–989 (2001).
10. S. Doron, S. L. Gorbach, in *International encyclopedia of public health* (Elsevier, 2008), pp. 273–282.
11. M. C. Abt, D. Artis, The dynamic influence of commensal bacteria on the immune response to pathogens. *Curr. Opin. Microbiol.* **16**, 4–9 (2013).
12. A. Bartlett, D. Padfield, L. Lear, R. Bendall, M. Vos, A comprehensive list of bacterial pathogens infecting humans. *Microbiology (Reading, Engl.)*. **168** (2022), doi:10.1099/mic.0.001269.
13. T. J. Silhavy, D. Kahne, S. Walker, The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2**, a000414 (2010).
14. R. J. Feezor *et al.*, Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram-negative versus gram-positive bacteria. *Infect. Immun.* **71**, 5803–5813 (2003).
15. S. A. Waksman, Streptomycin Isolation, Properties, and Utilization. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences.* **6**, 318–347 (1951).
16. D. J. Newman, G. M. Cragg, Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.* **79**, 629–661 (2016).
17. A. R. M. Coates, G. Halls, Y. Hu, Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br. J. Pharmacol.* **163**, 184–194 (2011).
18. WHO, ATC/DDD Index 2024 (2024), (available at https://www.whocc.no/atc_ddd_index/).
19. F. Goldstein, C.-J. Soussy, A. Thabaut, Definition of the clinical antibacterial spectrum

- of activity. *Clin. Microbiol. Infect.* **2 Suppl 1**, S40–S45 (1996).
20. E. M. Ory, The use and abuse of the broad spectrum antibiotics. *JAMA.* **185**, 273 (1963).
 21. C. Tedijanto, S. W. Olesen, Y. H. Grad, M. Lipsitch, Estimating the proportion of bystander selection for antibiotic resistance among potentially pathogenic bacterial flora. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **115**, E11988–E11995 (2018).
 22. K. Lewis, Platforms for antibiotic discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **12**, 371–387 (2013).
 23. G. Kapoor, S. Saigal, A. Elongavan, Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* **33**, 300–305 (2017).
 24. G. Cox, G. D. Wright, Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int. J. Med. Microbiol.* **303**, 287–292 (2013).
 25. M. Arzanlou, W. C. Chai, H. Venter, Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem.* **61**, 49–59 (2017).
 26. J. M. A. Blair, M. A. Webber, A. J. Baylay, D. O. Ogbolu, L. J. V. Piddock, Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* **13**, 42–51 (2015).
 27. F. Corona, J. Martinez, Phenotypic Resistance to Antibiotics. *Antibiotics.* **2**, 237–255 (2013).
 28. J. L. Martinez, F. Baquero, Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 1771–1777 (2000).
 29. J. Davies, Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science.* **264**, 375–382 (1994).
 30. N. Hanna, B. Parfait, D. Vidaud, M. Vidaud, [Mutation mechanisms and their consequences]. *Med Sci (Paris).* **21**, 969–980 (2005).
 31. C. Nimmo *et al.*, Evolution of Mycobacterium tuberculosis drug resistance in the genomic era. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **12**, 954074 (2022).
 32. C. López-Causapé *et al.*, Evolution of the Pseudomonas aeruginosa mutational resistome in an international Cystic Fibrosis clone. *Sci. Rep.* **7**, 5555 (2017).
 33. D. I. Andersson, D. Hughes, Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat. Rev. Microbiol.* **8**, 260–271 (2010).
 34. D. J. Rankin, E. P. C. Rocha, S. P. Brown, What traits are carried on mobile genetic elements, and why? *Heredity.* **106**, 1–10 (2011).
 35. C. M. Johnson, A. D. Grossman, Integrative and conjugative elements (ices): what they do and how they work. *Annu. Rev. Genet.* **49**, 577–601 (2015).
 36. J. Rodríguez-Beltrán, J. DelaFuente, R. León-Sampedro, R. C. MacLean, Á. San Millán, Beyond horizontal gene transfer: the role of plasmids in bacterial evolution. *Nat. Rev. Microbiol.* **19**, 347–359 (2021).
 37. C. M. Thomas, K. M. Nielsen, Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* **3**, 711–721 (2005).
 38. R. C. MacLean, A. San Millan, The evolution of antibiotic resistance. *Science.* **365**, 1082–1083 (2019).
 39. A. J. Mathers, G. Peirano, J. D. D. Pitout, The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Clin. Microbiol. Rev.* **28**, 565–591 (2015).
 40. D. Bogaert, A. van Belkum, Antibiotic treatment and stewardship in the era of microbiota-oriented diagnostics. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **37**, 795–798 (2018).

41. Z. Pang, R. Raudonis, B. R. Glick, T.-J. Lin, Z. Cheng, Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol. Adv.* **37**, 177–192 (2019).
42. M. A. Webber, L. J. V. Piddock, The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* **51**, 9–11 (2003).
43. O. Dumitrescu *et al.*, [Staphylococcus aureus resistance to antibiotics: key points in 2010]. *Med Sci (Paris)*. **26**, 943–949 (2010).
44. G. S. Babini, D. M. Livermore, Are SHV β -Lactamases Universal in. *Antimicrob. Agents Chemother.* **44**, 2230–2230 (2000).
45. A. P. Magiorakos *et al.*, Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **18**, 268–281 (2012).
46. Résistance aux antibiotiques – Santé publique France, (available at <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/donnees/#tabs>).
47. WHO, AWaRe Classification Antibiotics (2019), (available at <https://www.who.int/news/item/01-10-2019-who-releases-the-2019-aware-classification-antibiotics>).
48. SPILF, Actualisation de la liste des antibiotiques critiques disponibles en France pour l'exercice libéral ET en établissements de santé (2022), (available at <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/saisine-dgs-atb-critique-9-fev-22-v3.pdf>).
49. HAS, Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives (2019), (available at <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/recos/2019-recommandations-infections-enterobacteries.pdf>).
50. G. Meletis, Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther. Adv. Infect. Dis.* **3**, 15–21 (2016).
51. WHO, WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics (2017), (available at <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>).
52. K. Inweregbu, J. Dave, A. Pittard, Nosocomial infections. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* **5**, 14–17 (2005).
53. S. Lax, J. A. Gilbert, Hospital-associated microbiota and implications for nosocomial infections. *Trends Mol. Med.* **21**, 427–432 (2015).
54. E. Tacconelli *et al.*, Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* **18**, 318–327 (2018).
55. A. Henderson, G. R. Nimmo, Control of healthcare- and community-associated MRSA: recent progress and persisting challenges. *Br Med Bull.* **125**, 25–41 (2018).
56. J. D. D. Pitout, P. Nordmann, K. B. Laupland, L. Poirel, Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J. Antimicrob. Chemother.* **56**, 52–59 (2005).
57. WHO, Extensively drug-resistant *Shigella sonnei* infections - Europe - European Region (EURO) (2022), (available at <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON364>).
58. Antimicrobial Resistance Collaborators, Global burden of bacterial antimicrobial

- resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. **399**, 629–655 (2022).
59. S. E. Cosgrove, Y. Carmeli, The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin. Infect. Dis.* **36**, 1433–1437 (2003).
 60. M. Serra-Burriel *et al.*, Impact of multi-drug resistant bacteria on economic and clinical outcomes of healthcare-associated infections in adults: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. **15**, e0227139 (2020).
 61. M. J. Schwaber, Y. Carmeli, Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **60**, 913–920 (2007).
 62. I. Lakbar *et al.*, Association between mortality and highly antimicrobial-resistant bacteria in intensive care unit-acquired pneumonia. *Sci. Rep.* **11**, 16497 (2021).
 63. H. Spapen, R. Jacobs, V. Van Gorp, J. Troubleyn, P. M. Honoré, Renal and neurological side effects of colistin in critically ill patients. *Ann. Intensive Care*. **1**, 14 (2011).
 64. A. Harris *et al.*, Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* **28**, 1128–1133 (1999).
 65. Gestion d'une épidémie à bactérie hautement résistante émergente dans un service de médecine | HYGIENES, (available at <https://www.hygienes.net/publication-scientifique/gestion-dune-epidemie-a-bacterie-hautement-resistante-emergente-dans-un-service-de-medecine>).
 66. OECD, *Stemming the superbug tide: just A few dollars more* (OECD, 2018), *OECD health policy studies*.
 67. R. I. Aminov, The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ. Microbiol.* **11**, 2970–2988 (2009).
 68. J. L. Martinez, Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ. Pollut.* **157**, 2893–2902 (2009).
 69. D. I. Andersson, D. Hughes, Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nat. Rev. Microbiol.* **12**, 465–478 (2014).
 70. A. H. Holmes *et al.*, Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. **387**, 176–187 (2016).
 71. M. M. D'Andrea, F. Arena, L. Pallecchi, G. M. Rossolini, CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int. J. Med. Microbiol.* **303**, 305–317 (2013).
 72. L. S. Redgrave, S. B. Sutton, M. A. Webber, L. J. V. Piddock, Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol.* **22**, 438–445 (2014).
 73. G. Liu, L. E. Thomsen, J. E. Olsen, Antimicrobial-induced horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: a mini-review. *J. Antimicrob. Chemother.* **77**, 556–567 (2022).
 74. M. G. Lorenz, W. Wackernagel, Bacterial gene transfer by natural genetic transformation in the environment. *Microbiol Rev.* **58**, 563–602 (1994).
 75. S. Castañeda-Barba, E. M. Top, T. Stalder, Plasmids, a molecular cornerstone of antimicrobial resistance in the One Health era. *Nat. Rev. Microbiol.* (2023), doi:10.1038/s41579-023-00926-x.
 76. R. M. Cooper, L. Tsimring, J. Hasty, Inter-species population dynamics enhance microbial horizontal gene transfer and spread of antibiotic resistance. *Elife*. **6** (2017), doi:10.7554/eLife.25950.
 77. R. S. McInnes, G. E. McCallum, L. E. Lamberte, W. van Schaik, Horizontal transfer of

- antibiotic resistance genes in the human gut microbiome. *Curr. Opin. Microbiol.* **53**, 35–43 (2020).
78. S. Göttig, T. M. Gruber, B. Stecher, T. A. Wichelhaus, V. A. J. Kempf, In vivo horizontal gene transfer of the carbapenemase OXA-48 during a nosocomial outbreak. *Clin. Infect. Dis.* **60**, 1808–1815 (2015).
 79. W. Matlock *et al.*, Enterobacterales plasmid sharing amongst human bloodstream infections, livestock, wastewater, and waterway niches in Oxfordshire, UK. *Elife.* **12** (2023), doi:10.7554/eLife.85302.
 80. A. I. Nilsson, O. G. Berg, O. Aspevall, G. Kahlmeter, D. I. Andersson, Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 2850–2858 (2003).
 81. P. Sánchez *et al.*, Fitness of in vitro selected *Pseudomonas aeruginosa* nalB and nfxB multidrug resistant mutants. *J. Antimicrob. Chemother.* **50**, 657–664 (2002).
 82. E. Kugelberg, S. Löfmark, B. Wretling, D. I. Andersson, Reduction of the fitness burden of quinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* **55**, 22–30 (2005).
 83. M. Vanacker, N. Lenuzza, J.-P. Rasigade, The fitness cost of horizontally transferred and mutational antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.* **14**, 1186920 (2023).
 84. A. Fernández-Calvet *et al.*, The distribution of fitness effects of plasmid pOXA-48 in clinical enterobacteria. *Microbiology (Reading, Engl.)*. **169** (2023), doi:10.1099/mic.0.001369.
 85. M. Lipsitch, C. T. Bergstrom, B. R. Levin, The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: paradoxes and prescriptions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97**, 1938–1943 (2000).
 86. N. Høiby, T. Bjarnsholt, M. Givskov, S. Molin, O. Ciofu, Antibiotic resistance of bacterial biofilms. *Int. J. Antimicrob. Agents.* **35**, 322–332 (2010).
 87. D. I. Andersson, D. Hughes, Selection and Transmission of Antibiotic-Resistant Bacteria. *Microbiol. Spectr.* **5** (2017), doi:10.1128/microbiolspec.MTBP-0013-2016.
 88. N. L. Ben Zakour *et al.*, Sequential Acquisition of Virulence and Fluoroquinolone Resistance Has Shaped the Evolution of *Escherichia coli* ST131. *MBio.* **7**, e00347-16 (2016).
 89. K. Hou *et al.*, Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* **7**, 135 (2022).
 90. C. A. Lozupone, J. I. Stombaugh, J. I. Gordon, J. K. Jansson, R. Knight, Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* **489**, 220–230 (2012).
 91. R. Sender, S. Fuchs, R. Milo, Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol.* **14**, e1002533 (2016).
 92. J. A. Gilbert *et al.*, Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med.* **24**, 392–400 (2018).
 93. O. Tenaillon, D. Skurnik, B. Picard, E. Denamur, The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nat. Rev. Microbiol.* **8**, 207–217 (2010).
 94. J. N. Weiser, D. M. Ferreira, J. C. Paton, *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. *Nat. Rev. Microbiol.* **16**, 355–367 (2018).
 95. R. Y. Yahiaoui *et al.*, Prevalence and antibiotic resistance of commensal *Streptococcus pneumoniae* in nine European countries. *Future Microbiol.* **11**, 737–744 (2016).
 96. M. O. A. Sommer, G. Dantas, G. M. Church, Functional characterization of the

- antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science*. **325**, 1128–1131 (2009).
97. E. Ruppé *et al.*, Prediction of the intestinal resistome by a three-dimensional structure-based method. *Nat. Microbiol.* **4**, 112–123 (2019).
 98. M. Kilian, D. R. Riley, A. Jensen, H. Brüggemann, H. Tettelin, Parallel evolution of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus mitis* to pathogenic and mutualistic lifestyles. *MBio*. **5**, e01490-14 (2014).
 99. A. Jensen, O. Valdórrsson, N. Frimodt-Møller, S. Hollingshead, M. Kilian, Commensal streptococci serve as a reservoir for β -lactam resistance genes in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **59**, 3529–3540 (2015).
 100. ECDC, Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual epidemiological report for 2022 (2022), (available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2022>).
 101. H. C. Barreto, I. Gordo, Intra-host evolution of the gut microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.* **21**, 590–603 (2023).
 102. L. de Nies, C. M. Kobras, M. Stracy, Antibiotic-induced collateral damage to the microbiota and associated infections. *Nat. Rev. Microbiol.* (2023), doi:10.1038/s41579-023-00936-9.
 103. M. Stracy *et al.*, Minimizing treatment-induced emergence of antibiotic resistance in bacterial infections. *Science*. **375**, 889–894 (2022).
 104. A. Chatterjee *et al.*, Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* **18**, e368–e378 (2018).
 105. N. G. Godijk, M. C. J. Bootsma, M. J. M. Bonten, Transmission routes of antibiotic resistant bacteria: a systematic review. *BMC Infect. Dis.* **22**, 482 (2022).
 106. A. Duval *et al.*, Close proximity interactions support transmission of ESBL-K. *pneumoniae* but not ESBL-E. coli in healthcare settings. *PLoS Comput. Biol.* **15**, e1006496 (2019).
 107. I. N. Okeke, A. Lamikanra, R. Edelman, Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerging Infect. Dis.* **5**, 18–27 (1999).
 108. O. O. Ikhimiukor, E. E. Odih, P. Donado-Godoy, I. N. Okeke, A bottom-up view of antimicrobial resistance transmission in developing countries. *Nat. Microbiol.* **7**, 757–765 (2022).
 109. T. Madigan *et al.*, Extensive Household Outbreak of Urinary Tract Infection and Intestinal Colonization due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Sequence Type 131. *Clin. Infect. Dis.* **61**, e5-12 (2015).
 110. M. Nadimpalli *et al.*, Combating Global Antibiotic Resistance: Emerging One Health Concerns in Lower- and Middle-Income Countries. *Clin. Infect. Dis.* **66**, 963–969 (2018).
 111. A. Almakki, E. Jumas-Bilak, H. Marchandin, P. Licznar-Fajardo, Antibiotic resistance in urban runoff. *Sci. Total Environ.* **667**, 64–76 (2019).
 112. M. J. Kenneth, S. Koner, G.-J. Hsu, J.-S. Chen, B.-M. Hsu, A review on the effects of discharging conventionally treated livestock waste to the environmental resistome. *Environ. Pollut.* **338**, 122643 (2023).
 113. L. Mughini-Gras *et al.*, Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing β -lactam antibiotic resistance genes: a population-based

- modelling study. *Lancet Planet. Health.* **3**, e357–e369 (2019).
114. D. M. Muloi *et al.*, Population genomics of *Escherichia coli* in livestock-keeping households across a rapidly developing urban landscape. *Nat. Microbiol.* **7**, 581–589 (2022).
 115. D. Muloi *et al.*, Are Food Animals Responsible for Transfer of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* or Their Resistance Determinants to Human Populations? A Systematic Review. *Foodborne Pathog Dis.* **15**, 467–474 (2018).
 116. C. M. Liu *et al.*, *Escherichia coli* ST131-H22 as a Foodborne Uropathogen. *MBio.* **9** (2018), doi:10.1128/mBio.00470-18.
 117. I. Frost, T. P. Van Boeckel, J. Pires, J. Craig, R. Laxminarayan, Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. *J Travel Med.* **26** (2019), doi:10.1093/jtm/taz036.
 118. A. Jain *et al.*, NDM carbapenemases in the United Kingdom: an analysis of the first 250 cases. *J. Antimicrob. Chemother.* **69**, 1777–1784 (2014).
 119. L. Armand-Lefèvre, A. Andremont, E. Ruppé, Travel and acquisition of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Med Mal Infect.* **48**, 431–441 (2018).
 120. E. Ruppé, A. Andremont, L. Armand-Lefèvre, Digestive tract colonization by multidrug-resistant Enterobacteriaceae in travellers: An update. *Travel Med Infect Dis.* **21**, 28–35 (2018).
 121. K. B. Laupland, D. L. Church, J. Vidakovich, M. Mucenski, J. D. D. Pitout, Community-onset extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli*: importance of international travel. *J. Infect.* **57**, 441–448 (2008).
 122. J. A. Otter *et al.*, Individual- and community-level risk factors for ESBL Enterobacteriaceae colonization identified by universal admission screening in London. *Clin. Microbiol. Infect.* **25**, 1259–1265 (2019).
 123. S. Hernando-Amado, T. M. Coque, F. Baquero, J. L. Martínez, Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. *Nat. Microbiol.* **4**, 1432–1442 (2019).
 124. ANSES, One Health : une seule santé pour les êtres vivants et les écosystèmes (2023), (available at <https://www.anses.fr/fr/content/one-health-une-seule-sant%C3%A9-pour-les-%C3%AAtres-vivants-et-les-%C3%A9cosyst%C3%A8mes>).
 125. A. van Belkum *et al.*, Innovative and rapid antimicrobial susceptibility testing systems. *Nat. Rev. Microbiol.* **18**, 299–311 (2020).
 126. L'antibiogramme : objectifs, méthodes et interprétation | HYGIENES, (available at <https://www.hygienes.net/publication-scientifique/lantibiogramme-objectifs-methodes-et-interpretation>).
 127. A. G. McArthur *et al.*, The comprehensive antibiotic resistance database. *Antimicrob. Agents Chemother.* **57**, 3348–3357 (2013).
 128. A. F. Florensa, R. S. Kaas, P. T. L. C. Clausen, D. Aytan-Aktug, F. M. Aarestrup, ResFinder - an open online resource for identification of antimicrobial resistance genes in next-generation sequencing data and prediction of phenotypes from genotypes. *Microb. Genom.* **8** (2022), doi:10.1099/mgen.0.000748.
 129. Invasive Bacteria | Wisconsin Department of Health Services, (available at <https://www.dhs.wisconsin.gov/invasive-bacteria/index.htm>).
 130. A. E. Budding *et al.*, Rectal swabs for analysis of the intestinal microbiota. *PLoS One.* **9**, e101344 (2014).
 131. C.-A. D. Burnham, J. Leeds, P. Nordmann, J. O'Grady, J. Patel, Diagnosing

- antimicrobial resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* **15**, 697–703 (2017).
132. O. O. Diallo *et al.*, Antibiotic resistance surveillance systems: A review. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **23**, 430–438 (2020).
 133. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022, (available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>).
 134. L. Collineau *et al.*, Towards One Health surveillance of antibiotic resistance: characterisation and mapping of existing programmes in humans, animals, food and the environment in France, 2021. *Euro Surveill.* **28** (2023), doi:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.22.2200804.
 135. Des réseaux de surveillance nationaux, (available at <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques/articles/des-reseaux-de-surveillance-nationaux>).
 136. Pfizer, Antimicrobial surveillance, Pfizer : the ATLAS program, (available at <https://www.pfizer.com/science/therapeutic-areas/anti-infectives/antimicrobial-surveillance>).
 137. GSK - Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) - AMR Industry Alliance, (available at <https://www.amrindustryalliance.org/case-study/gsk-survey-of-antibiotic-resistance-soar/>).
 138. F. Schaumburg *et al.*, Acquisition and colonization dynamics of antimicrobial-resistant bacteria during international travel: a prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* **25**, 1287.e1-1287.e7 (2019), doi:10.1016/j.cmi.2019.03.002.
 139. P. Herindrainy *et al.*, Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in neonates: A community based cohort in Madagascar. *PLoS One.* **13**, e0193325 (2018).
 140. C. Duicu, I. Cozea, D. Delean, A. A. Aldea, C. Aldea, Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in children from Central Romania. *Exp Ther Med.* **22**, 748 (2021).
 141. M. Stanic Benic *et al.*, Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. *J. Antimicrob. Chemother.* **73**, vi50-vi58 (2018).
 142. A. Auta *et al.*, Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* **78**, 8–18 (2019).
 143. E. Y. Klein *et al.*, Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15: an analysis of pharmaceutical sales data. *Lancet Infect. Dis.* **21**, 107–115 (2021).
 144. MIDAS IQVIA, (available at <https://www.iqvia.com/solutions/commercialization/brand-strategy-and-management/market-measurement/midas>).
 145. Defined Daily Dose (DDD), (available at <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>).
 146. ECDC, Antimicrobial consumption database (ESAC-Net), (available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>).
 147. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2022, (available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2022>).

148. K. J. Suda *et al.*, Antibiotic Expenditures by Medication, Class, and Healthcare Setting in the United States, 2010-2015. *Clin. Infect. Dis.* **66**, 185–190 (2018).
149. E. Y. Klein *et al.*, Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **115**, E3463–E3470 (2018).
150. A.-C. Crémieux, Brève histoire du plan antibiotique du ministère de la Santé en France. *questionsdecommunication*, 87–93 (2016).
151. E. Charani, A. Holmes, Antibiotic Stewardship-Twenty Years in the Making. *Antibiotics (Basel)*. **8** (2019), doi:10.3390/antibiotics8010007.
152. T. P. Van Boeckel *et al.*, Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **112**, 5649–5654 (2015).
153. S. J. More, European perspectives on efforts to reduce antimicrobial usage in food animal production. *Ir. Vet. J.* **73**, 2 (2020).
154. Commission européenne, Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux (2005), (available at https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_05_1687).
155. Chapter 5 Areal data | Geospatial Health Data: Modeling and Visualization with R-INLA and Shiny, (available at <https://www.paulamoraga.com/book-geospatial/sec-arealdatatheory.html>).
156. N. T. Longford, in *Studying Human Populations* (Springer New York, New York, NY, 2008), *Springer texts in statistics*, pp. 335–370.
157. Introduction aux statistiques spatiales et aux systèmes d'information géographique en santé environnement. Application aux études écologiques. Résultats 2010, (available at <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/introduction-aux-statistiques-spatiales-et-aux-systemes-d-information-geographique-en-sante-environnement.-application-aux-etudes-ecologiques.-resu>).
158. *Mixed Effects Models and Extensions in Ecology with R* - Alain Zuur, Elena N. Ieno, Neil Walker, Anatoly A. Saveliev, Graham M. Smith - Google Livres.
159. M. J. Hayat, M. Higgins, Understanding poisson regression. *J Nurs Educ.* **53**, 207–215 (2014).
160. R. Winkelmann, K. F. Zimmermann, Recent developments in count data modelling: theory and application. *J Econ Surv.* **9**, 1–24 (1995).
161. J. M. Ver Hoef, P. L. Boveng, Quasi-Poisson vs. negative binomial regression: how should we model overdispersed count data? *Ecology.* **88**, 2766–2772 (2007).
162. X. A. Harrison *et al.*, A brief introduction to mixed effects modelling and multi-model inference in ecology. *PeerJ.* **6**, e4794 (2018).
163. B. M. Bolker *et al.*, Generalized linear mixed models: a practical guide for ecology and evolution. *Trends Ecol. Evol. (Amst.)*. **24**, 127–135 (2009).
164. A. Alari *et al.*, Association of Pneumococcal Conjugate Vaccine Coverage With Pneumococcal Meningitis: An Analysis of French Administrative Areas, 2001-2016. *Am. J. Epidemiol.* **188**, 1466–1474 (2019).
165. C. Kenyon, J. Buyze, T. Wi, Antimicrobial Consumption and Susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae*: A Global Ecological Analysis. *Front Med (Lausanne)*. **5**, 329 (2018).
166. S. S. Manoharan-Basil, N. Gonzalez, C. Kenyon, Country-level association between antimicrobial consumption and resistance in *Neisseria meningitidis*: An ecological study. *J. Infect. Public Health.* **15**, 293–296 (2022).

167. P. Collignon, J. J. Beggs, T. R. Walsh, S. Gandra, R. Laxminarayan, Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *Lancet Planet. Health.* **2**, e398–e405 (2018).
168. K. Allel *et al.*, Global antimicrobial-resistance drivers: an ecological country-level study at the human-animal interface. *Lancet Planet. Health.* **7**, e291–e303 (2023).
169. S. F. McGough, D. R. MacFadden, M. W. Hattab, K. Mølbak, M. Santillana, Rates of increase of antibiotic resistance and ambient temperature in Europe: a cross-national analysis of 28 countries between 2000 and 2016. *Euro Surveill.* **25** (2020), doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.1900414.
170. D. R. MacFadden, S. F. McGough, D. Fisman, M. Santillana, J. S. Brownstein, Antibiotic Resistance Increases with Local Temperature. *Nat. Clim. Chang.* **8**, 510–514 (2018).
171. H. E. J. Kaba, E. Kuhlmann, S. Scheithauer, Thinking outside the box: Association of antimicrobial resistance with climate warming in Europe - A 30 country observational study. *Int J Hyg Environ Health.* **223**, 151–158 (2020).
172. E. O. Bangsgaard *et al.*, Mixed effect modeling of tetracycline resistance levels in Danish slaughter pigs. *Prev Vet Med.* **191**, 105362 (2021).
173. R. K. Plowright, S. H. Sokolow, M. E. Gorman, P. Daszak, J. E. Foley, Causal inference in disease ecology: investigating ecological drivers of disease emergence. *Front. Ecol. Environ.* **6**, 420–429 (2008).
174. J. B. Grace, K. M. Irvine, Scientist’s guide to developing explanatory statistical models using causal analysis principles. *Ecology.* **101**, e02962 (2020).
175. D. Boccia, S. S. Alegiani, A. Pantosti, M. L. Moro, G. Traversa, The geographic relationship between the use of antimicrobial drugs and the pattern of resistance for *Streptococcus pneumoniae* in Italy. *Eur J Clin Pharmacol.* **60**, 115–119 (2004).
176. S. L. A. . Bronzwaer, The Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Europe. *Emerging Infect. Dis.* (2002).
177. H. Goossens, M. Ferech, R. Vander Stichele, M. Elseviers, ESAC Project Group, Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* **365**, 579–587 (2005).
178. A. Blommaert *et al.*, Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: a longitudinal observational study. *J. Antimicrob. Chemother.* **69**, 535–547 (2014).
179. H. Goossens, Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* **15 Suppl 3**, 12–15 (2009).
180. F. Megraud *et al.*, *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* **62**, 34–42 (2013).
181. S. Aliabadi *et al.*, Exploring temporal trends and risk factors for resistance in *Escherichia coli*-causing bacteraemia in England between 2013 and 2018: an ecological study. *J. Antimicrob. Chemother.* **77**, 782–792 (2022).
182. D. Zhang, Y. Cui, X. Zhang, Estimating factors related to fluoroquinolone resistance based on one health perspective: static and dynamic panel data analyses from europe. *Front. Pharmacol.* **10**, 1145 (2019).
183. E. R. Fuhrmeister *et al.*, Evaluating the relationship between community water and sanitation access and the global burden of antibiotic resistance: an ecological study. *Lancet Microbe.* **4**, e591–e600 (2023).
184. W. Li *et al.*, Association between antibiotic resistance and increasing ambient

- temperature in China: An ecological study with nationwide panel data. *Lancet Reg. Health West. Pac.* **30**, 100628 (2023).
185. Z. Zhou *et al.*, Association between particulate matter (PM)_{2.5} air pollution and clinical antibiotic resistance: a global analysis. *Lancet Planet. Health.* **7**, e649–e659 (2023).
 186. A. Rodríguez-Verdugo, N. Lozano-Huntelman, M. Cruz-Loya, V. Savage, P. Yeh, Compounding effects of climate warming and antibiotic resistance. *iScience.* **23**, 101024 (2020).
 187. S. J. Khan *et al.*, Extreme weather events: Should drinking water quality management systems adapt to changing risk profiles? *Water Res.* **85**, 124–136 (2015).
 188. H. Mahmoud, T. Kirsch, D. O’Neil, S. Anderson, The resilience of health care systems following major disruptive events: Current practice and a path forward. *Reliability Engineering & System Safety.* **235**, 109264 (2023).
 189. P. Yu *et al.*, Elevated Levels of Pathogenic Indicator Bacteria and Antibiotic Resistance Genes after Hurricane Harvey’s Flooding in Houston. *Environ. Sci. Technol. Lett.* **5**, 481–486 (2018).
 190. L. Temime, G. Hejblum, M. Setbon, A. J. Valleron, The rising impact of mathematical modelling in epidemiology: antibiotic resistance research as a case study. *Epidemiol. Infect.* **136**, 289–298 (2008).
 191. L. Opatowski, D. Guillemot, P.-Y. Boëlle, L. Temime, Contribution of mathematical modeling to the fight against bacterial antibiotic resistance. *Curr Opin Infect Dis.* **24**, 279–287 (2011).
 192. M. Kretzschmar, J. Wallinga, in *Modern infectious disease epidemiology: concepts, methods, mathematical models, and public health*, A. Krämer, M. Kretzschmar, K. Krickeberg, Eds. (Springer New York, New York, NY, 2010), *Statistics for biology and health*, pp. 209–221.
 193. C. I. Siettos, L. Russo, Mathematical modeling of infectious disease dynamics. *Virulence.* **4**, 295–306 (2013).
 194. Choisy Marc, Guégan Jean-François, Rohani P., in *Tibayrenc Michel (ed.). Encyclopedia of infectious diseases : modern methodologies* (2007).
 195. L. Willem, F. Verelst, J. Bilcke, N. Hens, P. Beutels, Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission: a systematic review (2006-2015). *BMC Infect. Dis.* **17**, 612 (2017).
 196. N. C. Grassly, C. Fraser, Mathematical models of infectious disease transmission. *Nat. Rev. Microbiol.* **6**, 477–487 (2008).
 197. H. McCallum, N. Barlow, J. Hone, How should pathogen transmission be modelled? *Trends Ecol. Evol. (Amst.).* **16**, 295–300 (2001).
 198. A. Gelman, A Bayesian Formulation of Exploratory Data Analysis and Goodness-of-fit Testing*. *Int. Statistical Rev.* **71**, 369–382 (2007).
 199. H. Heesterbeek *et al.*, Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health. *Science.* **347**, aaa4339 (2015).
 200. D. Luengo, L. Martino, M. Bugallo, V. Elvira, S. Särkkä, A survey of Monte Carlo methods for parameter estimation. *EURASIP J. Adv. Signal Process.* **2020**, 25 (2020).
 201. S. Marino, I. B. Hogue, C. J. Ray, D. E. Kirschner, A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. *J. Theor. Biol.* **254**, 178–196 (2008).
 202. F. Ball *et al.*, Seven challenges for metapopulation models of epidemics, including

- households models. *Epidemics*. **10**, 63–67 (2015).
203. K. L. Sutton, H. T. Banks, C. Castillo-Chavez, Public vaccination policy using an age-structured model of pneumococcal infection dynamics. *J. Biol. Dyn.* **4**, 176–195 (2010).
 204. X.-S. Zhang *et al.*, Transmission dynamics and effect of control measures on the 2022 outbreak of mpox among gay, bisexual, and other men who have sex with men in England: a mathematical modelling study. *Lancet Infect. Dis.* **24**, 65–74 (2024).
 205. D. Balcan *et al.*, Multiscale mobility networks and the spatial spreading of infectious diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **106**, 21484–21489 (2009).
 206. G. Chowell, R. Rothenberg, Spatial infectious disease epidemiology: on the cusp. *BMC Med.* **16**, 192 (2018).
 207. V. Colizza, A. Barrat, M. Barthelemy, A.-J. Valleron, A. Vespignani, Modeling the worldwide spread of pandemic influenza: baseline case and containment interventions. *PLoS Med.* **4**, e13 (2007).
 208. N. C. Stenseth *et al.*, How to avoid a local epidemic becoming a global pandemic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **120**, e2220080120 (2023).
 209. V. Colizza, A. Vespignani, Epidemic modeling in metapopulation systems with heterogeneous coupling pattern: theory and simulations. *J. Theor. Biol.* **251**, 450–467 (2008).
 210. A. M. Niewiadomska *et al.*, Population-level mathematical modeling of antimicrobial resistance: a systematic review. *BMC Med.* **17**, 81 (2019).
 211. I. H. Spicknall, B. Foxman, C. F. Marrs, J. N. S. Eisenberg, A modeling framework for the evolution and spread of antibiotic resistance: literature review and model categorization. *Am. J. Epidemiol.* **178**, 508–520 (2013).
 212. F. Blanquart, Evolutionary epidemiology models to predict the dynamics of antibiotic resistance. *Evol. Appl.* **12**, 365–383 (2019).
 213. S. Bonhoeffer, M. Lipsitch, B. R. Levin, Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **94**, 12106–12111 (1997).
 214. M. S. Krieger, C. E. Denison, T. L. Anderson, M. A. Nowak, A. L. Hill, Population structure across scales facilitates coexistence and spatial heterogeneity of antibiotic-resistant infections. *PLoS Comput. Biol.* **16**, e1008010 (2020).
 215. M. Lipsitch, C. Colijn, T. Cohen, W. P. Hanage, C. Fraser, No coexistence for free: neutral null models for multistrain pathogens. *Epidemics*. **1**, 2–13 (2009).
 216. F. Blanquart, S. Lehtinen, M. Lipsitch, C. Fraser, The evolution of antibiotic resistance in a structured host population. *J. R. Soc. Interface*. **15** (2018), doi:10.1098/rsif.2018.0040.
 217. N. G. Davies, S. Flasche, M. Jit, K. E. Atkins, Within-host dynamics shape antibiotic resistance in commensal bacteria. *Nat. Ecol. Evol.* **3**, 440–449 (2019).
 218. M. R. Haverkate *et al.*, Quantifying within-household transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria. *Clin. Microbiol. Infect.* **23**, 46.e1-46.e7 (2017), doi:10.1016/j.cmi.2016.08.021.
 219. M. J. Dowzicky, ATLAS: Fully-searchable Global Antibiotic Resistance Database to Fight AMR (2019).
 220. IHMA International Health Management Associates, (available at <https://www.ihma.com/>).
 221. T. E. C. on A. S. T. EUCAST, Breakpoint tables for interpretation of MICs, version 9.0, 2019. Available at: (available at

- https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/).
222. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk, (available at <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>).
 223. ECDC, EARS-Net, (available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-networks-and-laboratory-networks/ears-net-data>).
 224. J. R. Glynn, P. A. H. Moss, Systematic analysis of infectious disease outcomes by age shows lowest severity in school-age children. *Sci. Data.* **7**, 329 (2020).
 225. Q. J. Leclerc, N. R. Naylor, A. M. Aiken, F. Coll, G. M. Knight, Feasibility of informing syndrome-level empiric antibiotic recommendations using publicly available antibiotic resistance datasets. *Wellcome Open Res.* **4**, 140 (2019).
 226. S. J. Pallett *et al.*, National action plans for antimicrobial resistance and variations in surveillance data platforms. *Bull. World Health Organ.* **101**, 501–512F (2023).
 227. P. Catalán *et al.*, Seeking patterns of antibiotic resistance in ATLAS, an open, raw MIC database with patient metadata. *Nat. Commun.* **13**, 2917 (2022).
 228. C. García-Rey, A. Fenoll, L. Aguilar, J. Casal, Effect of social and climatological factors on antimicrobial use and *Streptococcus pneumoniae* resistance in different provinces in Spain. *J. Antimicrob. Chemother.* **54**, 465–471 (2004).
 229. R. Gelaro *et al.*, The Modern-Era Retrospective Analysis for Research and Applications, Version 2 (MERRA-2). *J. Clim.* **30**, 5419–5454 (2017).
 230. World Bank Data, (available at <https://data.worldbank.org>).
 231. GHS website, (available at <https://www.ghsindex.org>).
 232. D. Bates, M. Mächler, B. Bolker, S. Walker, Fitting linear mixed-effects models using lme4. *J. Stat. Softw.* **67**, 1–48 (2015).
 233. R. Xie, X. D. Zhang, Q. Zhao, B. Peng, J. Zheng, Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries. *Emerg. Microbes Infect.* **7**, 31 (2018).
 234. A. P. Johnson, N. Woodford, Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance. *J. Med. Microbiol.* **62**, 499–513 (2013).
 235. S. W. Olesen, M. Lipsitch, Y. H. Grad, The role of “spillover” in antibiotic resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **117**, 29063–29068 (2020).
 236. I. Uçkay, H. Sax, S. Harbarth, L. Bernard, D. Pittet, Multi-resistant infections in repatriated patients after natural disasters: lessons learned from the 2004 tsunami for hospital infection control. *J. Hosp. Infect.* **68**, 1–8 (2008).
 237. T. U. Berendonk *et al.*, Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat. Rev. Microbiol.* **13**, 310–317 (2015).
 238. H. Isenman, J. Michaels, D. Fisher, Global variances in infection control practices for vancomycin resistant *Enterococcus* - results of an electronic survey. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **5**, 41 (2016).
 239. OECD, The public health system in Korea (2020), (available at <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/6e005d47-en/index.html?itemId=/content/component/6e005d47-en>).
 240. WHO, “Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report” (WHO, 2020).
 241. S. W. Olesen *et al.*, The distribution of antibiotic use and its association with antibiotic resistance. *Elife.* **7** (2018), doi:10.7554/eLife.39435.
 242. K. Tiseo, L. Huber, M. Gilbert, T. P. Robinson, T. P. Van Boeckel, Global Trends in

- Antimicrobial Use in Food Animals from 2017 to 2030. *Antibiotics (Basel)*. **9** (2020), doi:10.3390/antibiotics9120918.
243. A. Ostholm-Balkhed *et al.*, Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae: incidence and risk factors. *J. Antimicrob. Chemother.* **68**, 2144–2153 (2013).
 244. M. S. Arcilla *et al.*, Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **17**, 78–85 (2017).
 245. C. Jenkins, R. J. Rentenaar, L. Landraud, S. Brisse, in *Infectious Diseases* (Elsevier, 2017), p. 1565–1578.e2.
 246. M. J. Schwaber, Y. Carmeli, Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a potential threat. *JAMA*. **300**, 2911–2913 (2008).
 247. M. K. Abban, E. A. Ayerakwa, L. Mosi, A. Isawumi, The burden of hospital acquired infections and antimicrobial resistance. *Heliyon*. **9**, e20561 (2023).
 248. Y. M. Bezabih *et al.*, The global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* in the community. *J. Antimicrob. Chemother.* **76**, 22–29 (2021).
 249. P.-L. Woerther, C. Burdet, E. Chachaty, A. Andremont, Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin. Microbiol. Rev.* **26**, 744–758 (2013).
 250. M. J. Bonten, D. J. Austin, M. Lipsitch, Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin. Infect. Dis.* **33**, 1739–1746 (2001).
 251. D. E. Ramsay *et al.*, Application of dynamic modelling techniques to the problem of antibacterial use and resistance: a scoping review. *Epidemiol. Infect.* **146**, 2014–2027 (2018).
 252. M. Hilty *et al.*, Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin. Infect. Dis.* **55**, 967–975 (2012).
 253. J. Rodríguez-Baño, L. López-Cerero, M. D. Navarro, P. Díaz de Alba, A. Pascual, Faecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: prevalence, risk factors and molecular epidemiology. *J. Antimicrob. Chemother.* **62**, 1142–1149 (2008).
 254. M. Despotovic, L. de Nies, S. B. Busi, P. Wilmes, Reservoirs of antimicrobial resistance in the context of One Health. *Curr. Opin. Microbiol.* **73**, 102291 (2023).
 255. S. Ny *et al.*, Community carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* is associated with strains of low pathogenicity: a Swedish nationwide study. *J. Antimicrob. Chemother.* **72**, 582–588 (2017).
 256. N. Raffelsberger *et al.*, Community carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a cross-sectional study of risk factors and comparative genomics of carriage and clinical isolates. *mSphere*, e0002523 (2023).
 257. D. R. MacFadden, D. N. Fisman, W. P. Hanage, M. Lipsitch, The Relative Impact of Community and Hospital Antibiotic Use on the Selection of Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin. Infect. Dis.* **69**, 182–188 (2019).
 258. V. N. Kachalov *et al.*, Identifying the drivers of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a European level. *PLoS Comput. Biol.* **17**, e1008446 (2021).
 259. L. Salazar-Vizcaya *et al.*, The impact of public health interventions on the future

- prevalence of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae*: a population based mathematical modelling study. *BMC Infect. Dis.* **22**, 487 (2022).
260. A. Talaminos *et al.*, Modelling the epidemiology of *Escherichia coli* ST131 and the impact of interventions on the community and healthcare centres. *Epidemiol. Infect.* **144**, 1974–1982 (2016).
261. L. Kardaś-Słoma *et al.*, Hand hygiene improvement or antibiotic restriction to control the household transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: a mathematical modelling study. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **9**, 139 (2020).
262. J. N. S. Eisenberg *et al.*, In-roads to the spread of antibiotic resistance: regional patterns of microbial transmission in northern coastal Ecuador. *J. R. Soc. Interface.* **9**, 1029–1039 (2012).
263. N. G. Godijk *et al.*, Does plasmid-based beta-lactam resistance increase *E. coli* infections: Modelling addition and replacement mechanisms. *PLoS Comput. Biol.* **18**, e1009875 (2022).
264. G. van den Bunt *et al.*, Dynamics of Intestinal Carriage of Extended-Spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae in the Dutch General Population, 2014-2016. *Clin. Infect. Dis.* **71**, 1847–1855 (2020).
265. M. Sundqvist *et al.*, Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use. *J. Antimicrob. Chemother.* **65**, 350–360 (2010).
266. D. J. Austin, M. Kakehashi, R. M. Anderson, The transmission dynamics of antibiotic-resistant bacteria: the relationship between resistance in commensal organisms and antibiotic consumption. *Proc. Biol. Sci.* **264**, 1629–1638 (1997).
267. G. M. Knight *et al.*, Quantifying where human acquisition of antibiotic resistance occurs: a mathematical modelling study. *BMC Med.* **16**, 137 (2018).
268. K. Allel *et al.*, Transmission of gram-negative antibiotic-resistant bacteria following differing exposure to antibiotic-resistance reservoirs in a rural community: a modelling study for bloodstream infections. *Sci. Rep.* **12**, 13488 (2022).
269. W. Ling, A. M. Peri, L. Furuya-Kanamori, P. N. A. Harris, D. L. Paterson, Carriage Duration and Household Transmission of Enterobacterales Producing Extended-Spectrum Beta-Lactamase in the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Microb Drug Resist* (2022), doi:10.1089/mdr.2022.0035.
270. E. Ruppé *et al.*, High Rate of Acquisition but Short Duration of Carriage of Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae After Travel to the Tropics. *Clin. Infect. Dis.* **61**, 593–600 (2015).
271. A. K. van der Bij, J. D. D. Pitout, The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J. Antimicrob. Chemother.* **67**, 2090–2100 (2012).
272. D. Bogaert *et al.*, Colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in healthy children. *Lancet.* **363**, 1871–1872 (2004).
273. D. Chang, L. Sharma, C. S. Dela Cruz, D. Zhang, Clinical Epidemiology, Risk Factors, and Control Strategies of *Klebsiella pneumoniae* Infection. *Front. Microbiol.* **12**, 750662 (2021).
274. L. A. Denkel *et al.*, Infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales after rectal colonization with ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Infect.* **26**, 1046–1051 (2020).
275. M. C. Maher *et al.*, The fitness cost of antibiotic resistance in *Streptococcus*

- pneumoniae: insight from the field. *PLoS One*. **7**, e29407 (2012).
276. M. D. de Cellès *et al.*, Interaction of vaccination and reduction of antibiotic use drives unexpected increase of pneumococcal meningitis. *Sci. Rep.* **5**, 11293 (2015).
 277. A. H. Melnyk, A. Wong, R. Kassen, The fitness costs of antibiotic resistance mutations. *Evol. Appl.* **8**, 273–283 (2015).
 278. V. I. Enne *et al.*, Assessment of the fitness impacts on *Escherichia coli* of acquisition of antibiotic resistance genes encoded by different types of genetic element. *J. Antimicrob. Chemother.* **56**, 544–551 (2005).
 279. L. E. Lamberte, W. van Schaik, Antibiotic resistance in the commensal human gut microbiota. *Curr. Opin. Microbiol.* **68**, 102150 (2022).
 280. E. G. Pamer, Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. *Science*. **352**, 535–538 (2016).
 281. Q. J. Leclerc, J. A. Lindsay, G. M. Knight, Mathematical modelling to study the horizontal transfer of antimicrobial resistance genes in bacteria: current state of the field and recommendations. *J. R. Soc. Interface*. **16**, 20190260 (2019).
 282. L. Mughini-Gras *et al.*, Source attribution of foodborne diseases: potentialities, hurdles, and future expectations. *Front. Microbiol.* **9**, 1983 (2018).
 283. A. P. Johnson, Surveillance of antibiotic resistance. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.* **370**, 20140080 (2015).
 284. R. Assab *et al.*, Mathematical models of infection transmission in healthcare settings: recent advances from the use of network structured data. *Curr Opin Infect Dis.* **30**, 410–418 (2017).
 285. A. Leimbach, J. Hacker, U. Dobrindt, *E. coli* as an all-rounder: the thin line between commensalism and pathogenicity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **358**, 3–32 (2013).
 286. K. Kennedy, P. Collignon, Colonisation with *Escherichia coli* resistant to “critically important” antibiotics: a high risk for international travellers. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **29**, 1501–1506 (2010).
 287. R. FitzJohn, ODE Generation and Integration [R package *odin* version 1.2.5] (2023).
 288. Solvers for Initial Value Problems of Differential Equations ('ODE', 'DAE', 'DDE') [R package *deSolve* version 1.40] (2023), (available at <https://cran.r-project.org/web/packages/deSolve/index.html>).
 289. S. Esposito, I. Esposito, S. Leone, Considerations of antibiotic therapy duration in community- and hospital-acquired bacterial infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **67**, 2570–2575 (2012).
 290. A. Palleja *et al.*, Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat. Microbiol.* **3**, 1255–1265 (2018).
 291. Knowledge Centre on Migration and Demography (KCMD) Data Portal, (available at <https://migration-demography-tools.jrc.ec.europa.eu/data-hub/>).
 292. Table: Usual Dosages of Commonly Prescribed Antibiotics[a] - MSD Manual Professional Edition, (available at <https://www.msdmanuals.com/professional/multimedia/table/usual-dosages-of-commonly-prescribed-antibioticsa>).
 293. A Flexible Modelling Environment for Inverse Modelling, Sensitivity, Identifiability and Monte Carlo Analysis [R package *FME* version 1.3.6.3] (2023), (available at <https://cran.r-project.org/web/packages/FME/index.html>).
 294. Tools for the Analysis of Epidemiological Data [R package *epiR* version 2.0.67] (2024), (available at <https://cran.r-project.org/web/packages/epiR/index.html>).

295. J. Rhodes *et al.*, Population-based bloodstream infection surveillance in rural Thailand, 2007-2014. *BMC Public Health*. **19**, 521 (2019).
296. W. V. Kern, S. Rieg, Burden of bacterial bloodstream infection-a brief update on epidemiology and significance of multidrug-resistant pathogens. *Clin. Microbiol. Infect.* **26**, 151–157 (2020).
297. P. Musicha *et al.*, Trends in antimicrobial resistance in bloodstream infection isolates at a large urban hospital in Malawi (1998-2016): a surveillance study. *Lancet Infect. Dis.* **17**, 1042–1052 (2017).
298. S. F. Feldman *et al.*, A nationwide population-based study of Escherichia coli bloodstream infections: incidence, antimicrobial resistance and mortality. *Clin. Microbiol. Infect.* **28**, 879.e1-879.e7 (2022), doi:10.1016/j.cmi.2021.12.009.
299. M. S. Holland *et al.*, Molecular epidemiology of Escherichia coli causing bloodstream infections in a centralized Canadian region: a population-based surveillance study. *Clin. Microbiol. Infect.* **26**, 1554.e1-1554.e8 (2020), doi:10.1016/j.cmi.2020.02.019.
300. M.-H. Nicolas-Chanoine, X. Bertrand, J.-Y. Madec, Escherichia coli ST131, an intriguing clonal group. *Clin. Microbiol. Rev.* **27**, 543–574 (2014).
301. D. M. Gordon, C. L. O'Brien, P. Pavli, Escherichia coli diversity in the lower intestinal tract of humans. *Environ. Microbiol. Rep.* **7**, 642–648 (2015).
302. E. Moreno *et al.*, Relationship between Escherichia coli strains causing acute cystitis in women and the fecal E. coli population of the host. *J. Clin. Microbiol.* **46**, 2529–2534 (2008).
303. F. Baquero, A. E. Pérez-Cobas, S. Aracil-Gisbert, T. Coque, J. Zamora, Selection versus Transmission: Quantitative and Organismic Biology in Antibiotic Resistance (2024), doi:10.32942/X2BP5H.
304. C. H. Connor *et al.*, Multidrug-resistant E. coli encoding high genetic diversity in carbohydrate metabolism genes displace commensal E. coli from the intestinal tract. *PLoS Biol.* **21**, e3002329 (2023).
305. D. R. Smith, L. Temime, L. Opatowski, Microbiome-pathogen interactions drive epidemiological dynamics of antibiotic resistance: A modeling study applied to nosocomial pathogen control. *Elife*. **10** (2021), doi:10.7554/eLife.68764.
306. B. Senghor, C. Sokhna, R. Ruimy, J.-C. Lagier, Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Human Microbiome Journal.* **7–8**, 1–9 (2018).
307. A. Beceiro, M. Tomás, G. Bou, Antimicrobial resistance and virulence: a successful or deleterious association in the bacterial world? *Clin. Microbiol. Rev.* **26**, 185–230 (2013).
308. S. Lehtinen *et al.*, Evolution of antibiotic resistance is linked to any genetic mechanism affecting bacterial duration of carriage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **114**, 1075–1080 (2017).
309. J. R. Johnson, K. Owens, A. Gajewski, C. Clabots, Escherichia coli colonization patterns among human household members and pets, with attention to acute urinary tract infection. *J. Infect. Dis.* **197**, 218–224 (2008).
310. G. M. Knight *et al.*, Mathematical modelling for antibiotic resistance control policy: do we know enough? *BMC Infect. Dis.* **19**, 1011 (2019).
311. S. Cobey *et al.*, Host population structure and treatment frequency maintain balancing selection on drug resistance. *J. R. Soc. Interface.* **14** (2017), doi:10.1098/rsif.2017.0295.

312. J. Mossong *et al.*, Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med.* **5**, e74 (2008).
313. A. Teicher, Super-spreaders: a historical review. *Lancet Infect. Dis.* **23**, e409–e417 (2023).
314. G. Li *et al.*, Global sales of oral antibiotics formulated for children. *Bull. World Health Organ.* **98**, 458–466 (2020).
315. A. Russo, M. Berruti, D. R. Giacobbe, A. Vena, M. Bassetti, Recent molecules in the treatment of severe infections caused by ESBL-producing bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* **19**, 983–991 (2021).
316. A. Habib *et al.*, Dissemination of carbapenemase-producing Enterobacterales in the community of Rawalpindi, Pakistan. *PLoS One.* **17**, e0270707 (2022).
317. Y. Doi, J. M. Adams-Haduch, A. Y. Peleg, E. M. C. D’Agata, The role of horizontal gene transfer in the dissemination of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in an endemic setting. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **74**, 34–38 (2012).
318. R. Patiño-Navarrete *et al.*, Stepwise evolution and convergent recombination underlie the global dissemination of carbapenemase-producing *Escherichia coli*. *Genome Med.* **12**, 10 (2020).
319. S. J. Dunn, C. Connor, A. McNally, The evolution and transmission of multi-drug resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: the complexity of clones and plasmids. *Curr. Opin. Microbiol.* **51**, 51–56 (2019).
320. L. P. Mullins, E. Mason, K. Winter, M. Sadarangani, Vaccination is an integral strategy to combat antimicrobial resistance. *PLoS Pathog.* **19**, e1011379 (2023).
321. M. Lipsitch, G. R. Siber, How can vaccines contribute to solving the antimicrobial resistance problem? *MBio.* **7** (2016), doi:10.1128/mBio.00428-16.
322. S. Alizon, P.-O. Méthot, Reconciling Pasteur and Darwin to control infectious diseases. *PLoS Biol.* **16**, e2003815 (2018).
323. K. S. Baker *et al.*, Evidence review and recommendations for the implementation of genomics for antimicrobial resistance surveillance: reports from an international expert group. *Lancet Microbe.* **4**, e1035–e1039 (2023).
324. M. Hartfield, C. L. Murall, S. Alizon, Clinical applications of pathogen phylogenies. *Trends Mol. Med.* **20**, 394–404 (2014).
325. H. Duault, B. Durand, L. Canini, Methods combining genomic and epidemiological data in the reconstruction of transmission trees: A systematic review. *Pathogens.* **11** (2022), doi:10.3390/pathogens11020252.
326. D. J. Ingle, B. P. Howden, S. Duchene, Development of phylodynamic methods for bacterial pathogens. *Trends Microbiol.* **29**, 788–797 (2021).
327. S. Alizon, E. Saulnier, Phylodynamique des infections virales. *Virologie (Montrouge).* **21**, 119–129 (2017).
328. M. D. Hall *et al.*, Improved characterisation of MRSA transmission using within-host bacterial sequence diversity. *Elife.* **8**, e46402 (2019).
329. W.-L. Wang *et al.*, Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J. Gastroenterol.* **21**, 803–814 (2015).
330. Qu’est-ce que le SNDS ? | SNDS, (available at <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS>).
331. W. Bara, C. Brun-Buisson, B. Coignard, L. Watier, Outpatient Antibiotic Prescriptions in France: Patients and Providers Characteristics and Impact of the COVID-19

- Pandemic. *Antibiotics (Basel)*. **11** (2022), doi:10.3390/antibiotics11050643.
332. S. Abbara *et al.*, Antimicrobial Resistance and Mortality in Hospitalized Patients with Bacteremia in the Greater Paris Area from 2016 to 2019. *Clin Epidemiol.* **14**, 1547–1560 (2022).
333. N. Walas *et al.*, Application of phylodynamics to identify spread of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* between humans and canines in an urban environment. *Sci. Total Environ.*, 170139 (2024).
334. D. Dawson, D. Rasmussen, X. Peng, C. Lanzas, Inferring environmental transmission using phylodynamics: a case-study using simulated evolution of an enteric pathogen. *J. R. Soc. Interface.* **18**, 20210041 (2021).
335. GLASS-One Health Module, (available at <https://www.who.int/initiatives/glass/glass-modules-7>).
336. E. Ruppé, Network for Enhancing Tricycle ESBL Surveillance Efficiency (NETESE) group, Lessons from a global antimicrobial resistance surveillance network. *Bull. World Health Organ.* **101**, 672–678 (2023).
337. L. C. E. Mason *et al.*, The evolution and international spread of extensively drug resistant *Shigella sonnei*. *Nat. Commun.* **14**, 1983 (2023).

Titre : Modélisation statistique et mathématique des dynamiques de résistance aux antibiotiques chez des espèces bactériennes d'importance clinique à l'échelle mondiale : étude de l'hétérogénéité spatio-temporelle

Mots clés : résistance aux antibiotiques ; surveillance ; *E. coli* ; étude écologique ; modélisation mathématique

Résumé : Cette thèse vise à identifier les facteurs contribuant à l'hétérogénéité observée à l'échelle mondiale des dynamiques de résistance aux antibiotiques, pour différentes bactéries d'importance clinique. Pour cela, des modèles statistiques et mécanistes sont développés afin d'étudier les données longitudinales de résistance issues de la base ATLAS. Une étude écologique est d'abord menée pour déterminer les facteurs associés aux taux de résistance pour 13 paires bactéries-antibiotiques, 51 pays et 14 années à l'aide de modèles de régression à effets mixtes. Les résultats mettent en évidence les spécificités des facteurs associés selon les espèces. Pour les Entérobactéries, des taux de résistance élevés sont associés à une faible qualité du système de santé et à des températures élevées ; et à l'exception des *E. coli* résistantes aux fluoroquinolones, ces taux ne sont pas associés à la consommation d'antibiotiques. Une revue de la littérature a ensuite identifié les modèles mécanistes formalisant la transmission en communauté des Entérobactéries résistantes aux antibiotiques. La revue met en lumière une diversité dans les structures de modèles utilisés et des conclusions spécifiques selon la bactérie, la résistance

et la population étudiées. Enfin, un modèle compartimental déterministe en métapopulation de la transmission des *E. coli* productrices de β -lactamases à spectre étendu au niveau mondial est développé. Le modèle formalise le portage et l'infection, et l'impact sélectif des antibiotiques pendant et après exposition. Les résultats de calibration du modèle aux données montrent que les différences de contextes locaux de transmission, plutôt que la consommation d'antibiotiques et les voyages, permettent d'expliquer l'hétérogénéité des dynamiques de résistance observées mondialement. Enfin, la dissémination mondiale des *E. coli* résistantes aux carbapénèmes émergentes est explorée via des simulations. Ce travail met en évidence l'importance de l'écologie de l'espèce bactérienne et des contextes de transmission pour modéliser les dynamiques mondiales de résistance aux antibiotiques. A l'avenir, la collecte de données pertinentes, phénotypiques et génomiques, sera cruciale pour préciser les modèles développés.

Title: Statistical and mathematical modeling of worldwide antibiotic resistance dynamics in clinically important bacterial species: study of spatio-temporal heterogeneity

Keywords: antibiotic resistance ; surveillance ; *E. coli* ; ecological study ; mathematical modeling

Abstract: This thesis aims to identify factors contributing to the observed global heterogeneity of antibiotic resistance dynamics, for various clinically important bacteria. To this end, statistical and mechanistic models are developed to study longitudinal resistance data from the ATLAS database. An ecological study is first conducted to determine global factors associated with resistance rates for 13 drug-bug pairs, 51 countries and 14 years, using mixed-effects regression models. Results highlight species-dependent associated factors. For Enterobacteriaceae, high resistance rates are associated with low quality of the healthcare system and high temperatures. Except for fluoroquinolone-resistant *E. coli*, rates are not associated with antibiotic consumption. A literature review then identified mechanistic models formalizing the community transmission of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae. The review highlights a diversity of model structures and specific conclusions depending on

the studied bacteria, resistance, and population. Finally, a compartmental deterministic metapopulation model of the worldwide transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli* is developed. The model formalizes carriage and infection, and the selective impact of antibiotics during and after exposure. Model calibration results show that differences in local transmission contexts, rather than antibiotic consumption and travel, explain most of resistance dynamics heterogeneity observed worldwide. Finally, global spread of emerging carbapenem-resistant *E. coli* is explored through simulation. Overall, this work highlights the importance of bacterial species ecology and the transmission contexts in modeling the global dynamics of antibiotic resistance. Future collection of relevant phenotypic and genomic data will be crucial in refining the developed models.

