

Modélisation mathématique de la résistance aux antibiotiques.
Application la résistance des pneumocoques et des méningocoques à la pénicilline.

Laura TEMIME, Inserm Unité 444

Le but de ce travail est de développer des outils de modélisation mathématique pour étudier la résistance bactérienne aux antibiotiques, notamment dans le cadre de la résistance des pneumocoques à la pénicilline.

Le pneumocoque est une bactérie très répandue, responsable de graves infections méningées ou respiratoires (méningites, pneumonies, etc.). Depuis les années 70, des souches de pneumocoques résistantes ou multirésistantes aux antibiotiques ont émergé et se sont diffusées partout dans le monde, avec des conséquences non négligeables.

Nous avons développé un modèle mathématique de la sélection de pneumocoques résistants aux β -lactamines (la classe d'antibiotiques la plus couramment utilisée pour traiter les infections à pneumocoques) au sein d'une population. Le modèle prend en compte les paramètres qui jouent un rôle important dans ce phénomène : taux de transmission des bactéries entre individus, exposition aux antibiotiques en fonction de l'âge, évolution génétique des bactéries, etc. Ce faisant, il permet de mieux comprendre l'impact de ces différents facteurs en les faisant varier, et de tester différentes stratégies d'intervention.

Mathématiquement parlant, nous avons développé une version stochastique du modèle (suivant laquelle il est décrit au travers des intensités de transition d'un processus Markovien de sauts), qui permet d'avoir des informations complètes sur le processus épidémique, et notamment sur sa variabilité. Dans le cadre de grandes populations, nous avons également utilisé une version déterministe (suivant laquelle le modèle est décrit à l'aide d'un système d'équations aux dérivées partielles), qui permet d'approximer la trajectoire stochastique moyenne en limitant les temps de simulation.

Dans un premier temps, nous avons validé les hypothèses du modèle en comparant ses prédictions à des données historiques sur la résistance des pneumocoques en France, obtenues indépendamment de notre construction du modèle ou de notre choix des valeurs des paramètres.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés aux méningocoques, qui sont des bactéries très pathogènes pour l'homme présentant un mécanisme de résistance à la pénicilline très similaire à celui des pneumocoques. En effet, les données épidémiologiques montrent que la baisse de sensibilité au traitement, très répandue chez les pneumocoques comme on l'a vu, est encore rare chez les méningocoques, pour lesquels seuls de faibles niveaux de résistance sont observés. Compte tenu de la forte pathogénicité des méningocoques, nous avons cherché à comprendre la différence observée et à déterminer si la résistance des méningocoques ne pouvait pas évoluer dans le même sens que celle des pneumocoques.

Introduites dans le modèle, les différences entre les deux bactéries en termes de transmissibilité, de durée de portage et de pression antibiotique suffisent à expliquer l'écart actuel entre leurs profils épidémiologiques, partant d'une situation historique identique.

Enfin, une utilisation prospective du modèle suggère que des souches des méningocoques présentant de hauts niveaux de résistance à la pénicilline devraient émerger dans les années à venir.