

# Simulation de la Propagation de la Salmonella en Présence d'Antibiotiques



Réalisé par

AIT MAHFOUD Rahma

UE

Compléments de mathématiques pour la bioinformatique



Master 2 DLAD  
2023-2024

## Introduction

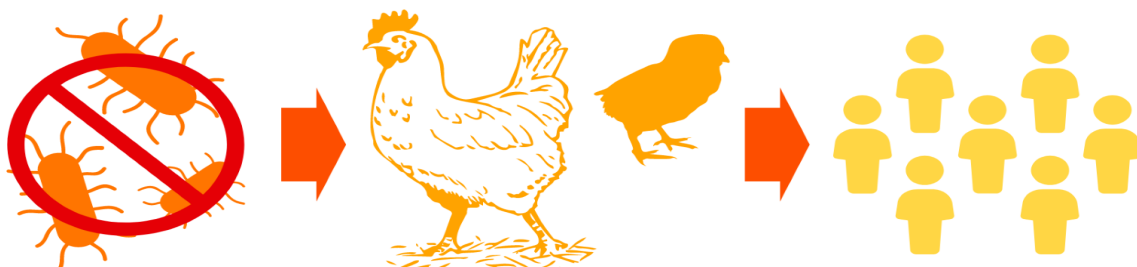
La résistance croissante des bactéries aux antibiotiques est un problème de santé majeur dans le monde. Comprendre comment les bactéries se propagent et comment les antibiotiques peuvent influencer cette propagation est essentiel pour développer des stratégies de lutte plus efficaces.

En tant que médecin vétérinaire, j'ai choisi ce sujet qui sert à modéliser la propagation de la *Salmonella* dans un élevage de volailles. La *Salmonella* est une bactérie pathogène largement répandue dans les élevages de volailles, ce qui pose des risques significatifs pour la santé des animaux et la sécurité alimentaire (Kuźmińska-Bajor et al. 2023).

L'objectif de cette modélisation est de mieux comprendre la dynamique de propagation de cette bactérie et d'évaluer l'effet d'un antibiotique spécifique, en l'occurrence les fluoroquinolones de la famille des quinolones (le plus utilisé en pratique) (Balasundaram, Veerappapillai, et Karuppasamy 2017), sur la population de *Salmonella* dans un environnement avicole.

La présence de la *Salmonella* dans les élevages de volailles est associée à une variété de symptômes qui causent des pertes majeures pour les éleveurs : la diarrhée, la déshydratation, la perte d'appétit et, dans certains cas graves, la mortalité. En plus des conséquences sur la santé animale, la *Salmonella* peut également contaminer les œufs et la viande, ce qui pose des risques pour la santé humaine via la consommation des denrées animales (Lutful Kabir 2010).

**Comment la présence de fluoroquinolone, affecte-t-il la propagation de cette bactérie ?**



**Figure 1. Impact de la salmonellose aviaire sur l'être humain.**

## Règles de Propagation de la Salmonella

La modélisation de la propagation de la Salmonella repose sur des principes biologiques et épidémiologiques observés dans les élevages de volailles.

Pour simuler la propagation de bactéries j'ai utilisé une grille en deux dimensions de taille de 50, et j'ai introduit un facteur d'antibiotique qui peut tuer certaines bactéries (fluoroquinolone).

Chaque cellule de la grille représente une unité spatiale dans le bâtiment d'élevage avicole.

## Paramètres de Croissance et de Mort de la Salmonella

Les paramètres spécifiques à la croissance et à la mort de la Salmonella sont définis en fonction d'épidémiologie vétérinaire. Ces paramètres incluent :

1. **Taux de Reproduction** : Représente la capacité de la Salmonella à se reproduire dans un environnement donné. Ce taux peut varier en fonction de la température, de l'humidité et d'autres facteurs environnementaux.
2. **Taux de Mortalité Naturelle** : Représente la proportion de la population de Salmonella qui meurt naturellement en l'absence d'intervention externe.
3. **Paramètres Environnementaux** : Des facteurs tels que la température ambiante, l'humidité et la densité de la population avicole influent sur la croissance de la Salmonella et sont pris en compte dans le modèle.

## Effet des Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones, en tant qu'antibiotiques, sont intégrées dans le modèle pour simuler leur effet sur la population de Salmonella. Les principaux aspects inclus sont :

4. **Action Antibiotique** : Les fluoroquinolones agissent en inhibant l'ADN gyrase, une enzyme essentielle à la réplication de l'ADN bactérien. Cette inhibition est modélisée pour refléter l'effet spécifique de cette classe d'antibiotiques.
5. **Sensibilité bactérienne** : La sensibilité de la Salmonella aux fluoroquinolones est intégrée en fonction des données de sensibilité aux antibiotiques disponibles dans la littérature vétérinaire.
6. **Dose et Durée** : Les paramètres tels que la dose d'antibiotique administrée et la durée du traitement influent sur l'efficacité des fluoroquinolones et sont pris en compte dans la simulation.

## Modélisation Mathématique

### Modèle Mathématique de Propagation des Bactéries

Supposons que chaque cellule dans la grille représente une unité spatiale où les bactéries peuvent se propager. La grille est divisée en cellules, chaque cellule représentant un stade spécifique de la population de bactéries.

### Bactéries dans l'environnement (B):

- $B(t+1) = B(t) + \text{Croissance} - \text{Mortalité Naturelle}$

### Effet de l'antibiotique (A) sur les bactéries:

- $B(t+1) = B(t+1) \times (1 - \text{Efficacité Antibiotique})$

### Paramètres :

- Croissance, Mortalité Naturelle : Des paramètres spécifiques à la bactérie (salmonella).
- Efficacité Antibiotique : L'effet de l'antibiotique sur la croissance et le développement des salmonelles.

### Probabilités :

- Les probabilités sont des concepts mathématiques centraux dans le modèle. La probabilité initiale qu'une cellule soit vivante, la probabilité de croissance naturelle, la probabilité de mortalité naturelle, et la probabilité que l'antibiotique tue une bactérie voisine sont toutes des paramètres qui utilisent des concepts de probabilités.

$P_{initial\_alive} = 310$

$P_{growth} = 110$

$P_{mortality} = 210$

$P_{antibiotic\ kill} = 410$

### Matrices et Vecteurs :

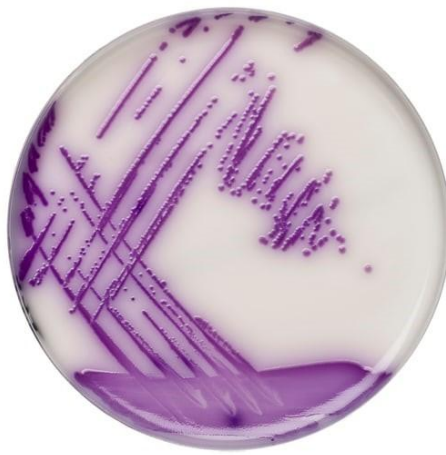
$M = a_{1.1} \ a_{1.2} \ a_{1.3} \ \dots \ a_{1.50}$

- La grille elle-même est représentée sous forme de matrice (tableau bidimensionnel) en utilisant NumPy (Harris et al. 2020). Les opérations matricielles, telles que la copie de la grille à chaque étape et la mise à jour des cellules en fonction des règles définies, sont des concepts mathématiques fondamentaux.

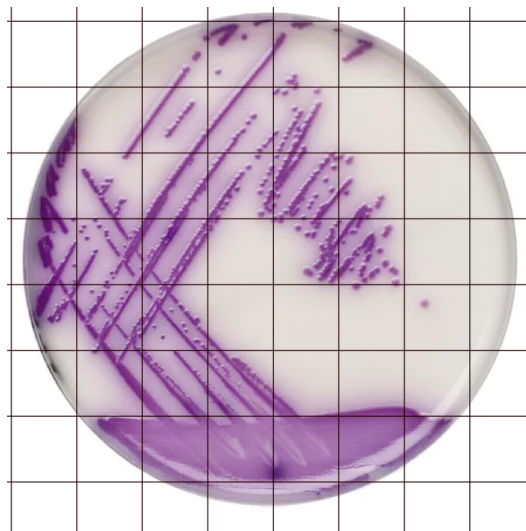
### Systèmes Dynamiques :

- Le modèle peut être interprété comme un système dynamique où l'état du système évolue au fil du temps en fonction de règles spécifiques. Les systèmes dynamiques sont une branche des mathématiques qui étudie le comportement des systèmes qui changent au fil du temps.

La figure ci-dessous représente une boîte de pétri qui contient des colonies de salmonelles. À partir de cette figure je vais simuler le développement de ces colonies bactériennes en présence de fluoroquinolone. Ce modèle aurait pour objectif la simulation de ce qui passe en réalité dans les élevages avicoles.



**Figure 2. Colonies de Salmonella en culture** (« Thermo Scientific®; Salmonella Brilliance® - voir les résultats Page d'accueil », s. d.)



**Figure 3. Colonies de Salmonella en culture quadrillée.**

## Le modèle

Le modèle intègre divers paramètres qui jouent un rôle crucial dans la simulation de la propagation des salmonelles, au sein d'un élevage. La taille de la grille, définie par **grid\_size**, influence l'espace dans lequel évoluent les bactéries (boîte de pétri ou bâtiment d'élevage), simulant ainsi les conditions réelles d'un élevage. La probabilité initiale de présence de bactéries, fixée à **prob\_initial\_alive**, permet de contrôler le niveau initial de contamination (la population initiale des colonies de salmonelles).

Le modèle introduit l'antibiotique avec une probabilité d'efficacité de **prob\_antibiotic\_kill** égale à 0.4. Cela simule l'impact de l'antibiotique sur la population bactérienne, représentant ainsi une intervention potentielle pour réduire la concentration des bactéries dans l'élevage.

L'antibiotique a été positionné dans des cellules différentes, mimant une dispersion dans un élevage réel, souligne la stratégie de traitement par le vétérinaire et la manière dont le médicament peut être appliqué de manière ciblée.

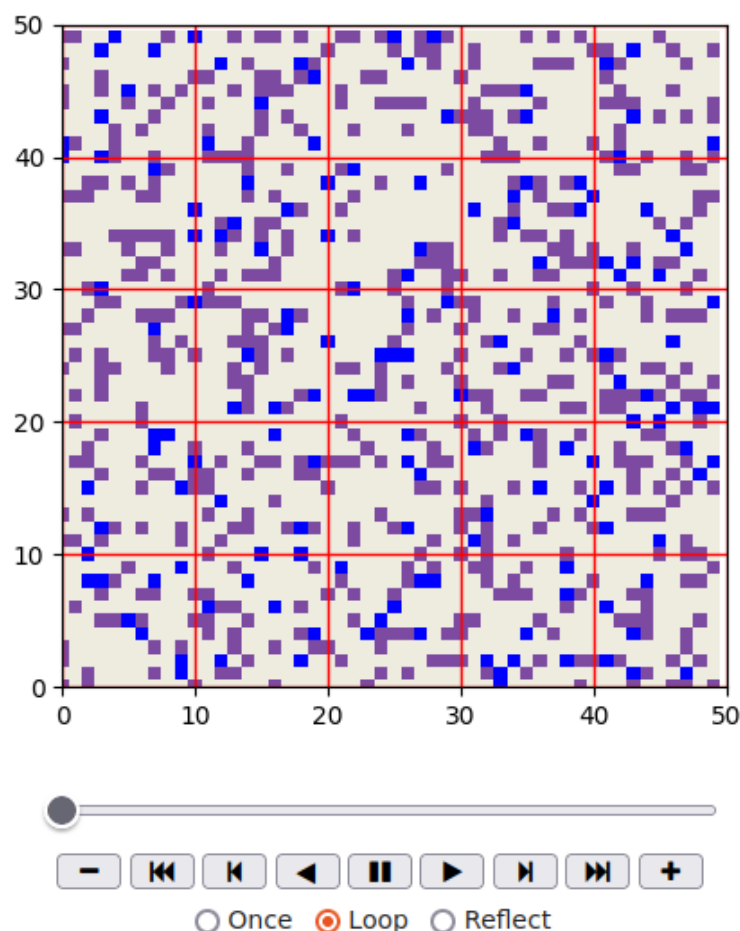
L'effet de la fluoroquinolone est modélisé par la probabilité **prob\_antibiotic\_kill**. Lorsqu'une cellule vivante est à côté d'une cellule contenant de la fluoroquinolone, il y a une probabilité que la bactérie soit tuée. Cela simule l'action antibiotique sur la population bactérienne, un élément crucial dans la compréhension de la propagation des salmonelles et dans le développement de stratégies de contrôle.

L'animation générée par le modèle donne une idée sur l'évolution temporelle des salmonelles en présence de fluoroquinolone et permet d'observer visuellement la réponse aux antibiotiques et aux différents traitements, et comment les probabilités influent sur la répartition spatiale des cellules vivantes et mortes dans la grille.

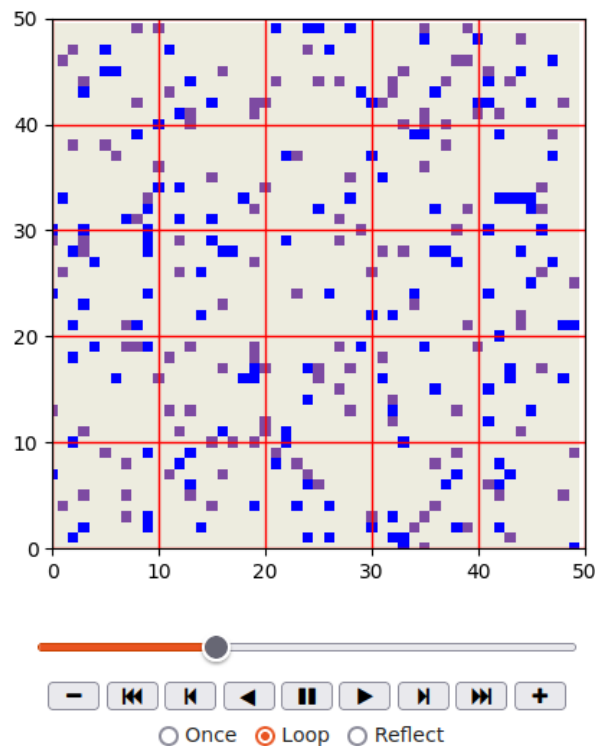
Ces visualisations temporelles simulent la dynamique de propagation des bactéries et de l'effet des interventions vétérinaires, telles que l'utilisation d'antibiotiques, la gestion du bâtiment... dans un contexte en deux dimensions.

## Résultats

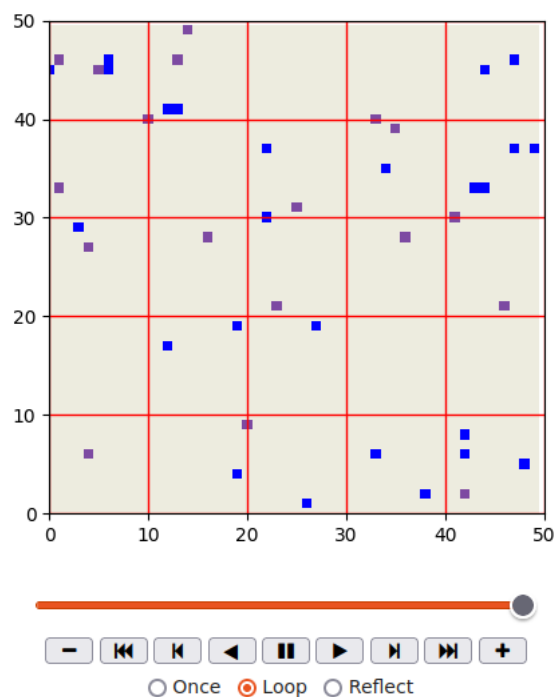
La grille à l'état initial, le nombre de bactéries est élevé (une forte contamination) et l'antibiotique n'a pas encore donné un effet.



Après quelque temps de contact entre les bactéries et l'antibiotique déposé dans différents endroits de la grille. Le nombre de points mauve a diminué.



La dernière étape de modélisation, le nombre de points violet a diminué ce qui explique un contact avec toutes les cellules qui contiennent l'antibiotique.





## Analyse des résultats

Les résultats de la simulation mettent en lumière l'effet significatif de l'utilisation de la fluoroquinolone, dispersée avec une probabilité de 0.4, sur la population de salmonelles dans l'élevage. À travers l'animation générée, il est observé une diminution marquée du nombre de cellules mauves, représentant les salmonelles, vers la fin de la simulation.

Cet impact est particulièrement significatif lorsque l'on compare les taux de mortalité naturelle et de croissance avec ceux de l'antibiotique. La probabilité de croissance naturelle, établie à 0.1, demeure relativement faible, indiquant que, dans des conditions normales, la population de salmonelles aurait une croissance limitée. De même, la probabilité de mortalité naturelle, fixée à 0.2, contribue à maintenir un certain équilibre, bien que la population puisse augmenter au fil du temps.

Cependant, l'introduction de la fluoroquinolone avec une probabilité de 0.4 modifie significativement cette dynamique. L'antibiotique agit de manière sélective, éliminant les salmonelles et réduisant leur concentration dans la grille. Cette efficacité notable est due à la probabilité relativement élevée attribuée à l'effet de l'antibiotique.

Il convient également de noter que les efforts du vétérinaire, tels que le traitement du sol et le réglage de l'humidité, ont un impact indirect. La probabilité relativement faible de croissance naturelle (0.1) suggère que les conditions environnementales ont été optimisées pour minimiser les facteurs favorables au développement des salmonelles. Ainsi, la combinaison de pratiques vétérinaires préventives et de l'utilisation ciblée de la fluoroquinolone contribue à maintenir une population réduite de salmonelles dans l'élevage.

## Conclusion

En conclusion, les résultats de la simulation soulignent que l'utilisation seule des quinolones n'est pas suffisante pour garantir un traitement efficace contre la propagation des salmonelles dans un élevage. Il apparaît crucial d'adopter une approche holistique intégrant divers facteurs, notamment l'association d'autres antibiotiques et une gestion environnementale rigoureuse.

La présente simulation met en évidence que l'efficacité des quinolones, bien que significative, peut être renforcée par la combinaison avec d'autres antibiotiques. Une stratégie de traitement diversifiée, ciblant différentes souches bactériennes, peut maximiser l'efficacité globale du traitement. Cela souligne l'importance d'une approche médicale bien réfléchie et adaptée à la complexité des populations bactériennes.

Parallèlement, la gestion environnementale s'avère être un élément clé de la prévention. Des pratiques visant à maintenir des conditions d'hygiène optimales, à contrôler l'humidité, à traiter le sol, à maintenir des températures adéquates, et à éviter l'encombrement sont essentielles. Ces mesures contribuent à minimiser les conditions propices à la prolifération des salmonelles, complétant ainsi l'action des antibiotiques.



En envisageant des perspectives futures de modélisation, l'intégration d'un autre type d'antibiotique et la diminution encore plus poussée de la probabilité de croissance pourraient conduire à un scénario où la grille affiche un fond beige sans points mauves. Cela symboliserait l'absence totale de salmonelles dans l'élevage, démontrant l'efficacité d'une approche combinée d'antibiothérapie et de gestion environnementale proactive. Ainsi, la modélisation offre une plateforme pour explorer et optimiser diverses stratégies de traitement dans la lutte contre la propagation des bactéries pathogènes dans un contexte d'élevage.

## Code

Reproductible dans google colab :

<https://colab.research.google.com/drive/1MUCjzCFtPM7UtwPAzLp-OAXj165yZPDD>

## Références

- Balasundaram, Preethi, Shanthi Veerappapillai, et Ramanathan Karuppasamy. 2017. « Quinolones and Fluoroquinolones to Treat Salmonella Typhimurium: A Review of Metabolism and Pharmacokinetics ». *Current Drug Metabolism* 18 (12): 1085-94. <https://doi.org/10.2174/1389200218666170710185032>.
- Harris, Charles R., K. Jarrod Millman, Stéfan J. van der Walt, Ralf Gommers, Pauli Virtanen, David Cournapeau, Eric Wieser, et al. 2020. « Array Programming with NumPy ». *Nature* 585 (7825): 357-62. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2>.
- Kuźmińska-Bajor, Marta, Paulina Śliwka, Paweł Korzeniowski, Maciej Kuczkowski, David Sáez Moreno, Anna Woźniak-Biel, Emilia Śliwińska, et Krzysztof Grzymajło. 2023. « Effective Reduction of Salmonella Enteritidis in Broiler Chickens Using the UPWr\_S134 Phage Cocktail ». *Frontiers in Microbiology* 14: 1136261. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1136261>.
- Lutful Kabir, S. M. 2010. « Avian Colibacillosis and Salmonellosis: A Closer Look at Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Control and Public Health Concerns ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 7 (1): 89-114. <https://doi.org/10.3390/ijerph7010089>.
- « Thermo Scientific®&nbsp;Salmonella Brilliance®; - voir les résultats Page d'accueil ». s. d. Consulté le 1 janvier 2024. <https://www.fishersci.fr/shop/products/brilliance-salmonella/10433863>.