

ARTICLE DE RECHERCHE

Libre accès

Modélisation mathématique au niveau de la population de la résistance aux antimicrobiens : une revue systématique



Anna Maria Niewiadomska¹, Bamini Jayabalasingham^{1,2}, Jessica C. Seidman¹, Atterrisseur Willem³, Bryan Grenfell^{1,4}, David Spiro¹ et Cécile Viboud^{1*}

Abstrait

Contexte : Les modèles mathématiques de transmission sont de plus en plus utilisés pour guider les interventions de santé publique pour les maladies infectieuses, en particulier dans le contexte des agents pathogènes émergents ; cependant, la contribution de la modélisation au problème croissant de la résistance aux antimicrobiens (RAM) reste incertaine. Ici, nous évaluons systématiquement les publications sur les modèles de transmission de la RAM au niveau de la population sur une période récente (2006-2016) pour évaluer l'état de la recherche et identifier les lacunes justifiant des travaux supplémentaires.

Méthodes : Nous avons effectué une recherche documentaire systématique dans les bases de données pertinentes pour identifier les études de transmission de la RAM dans les systèmes de maladies virales, bactériennes et parasitaires. Nous avons analysé les tendances temporelles, géographiques et thématiques, décrit les interventions médicales et comportementales prédominantes étudiées et identifié les principales conclusions relatives aux principaux agents pathogènes.

Résultats : Nous avons identifié 273 études de modélisation ; dont la majorité (> 70 %) portait sur 5 maladies infectieuses (virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de la grippe, Plasmodium falciparum (paludisme), Mycobacterium tuberculosis (TB) et Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM)). Les études sur la résistance aux antimicrobiens de la grippe et des agents pathogènes nosocomiaux étaient principalement menées dans les pays industrialisés, tandis que les études sur le VIH, la tuberculose et le paludisme étaient fortement orientées vers les pays en développement. La majorité des articles portaient sur la résistance aux antimicrobiens exclusivement chez l'homme (89 %), soit dans les milieux communautaires (58 %) ou de soins de santé (27 %). Les systèmes modèles étaient largement compartimentés (76 %) et déterministes (66 %). Seuls 43 % des modèles ont été calibrés par rapport à des données épidémiologiques, et peu ont été validés par rapport à des ensembles de données hors échantillon (14 %). Les interventions envisagées étaient principalement l'impact de différents régimes médicamenteux, les mesures d'hygiène et de contrôle des infections, le dépistage et le diagnostic, tandis que peu d'études portaient sur la résistance de novo, les stratégies de vaccination, les changements économiques ou comportementaux pour réduire l'utilisation d'antibiotiques chez les humains et les animaux.

Conclusions : La littérature sur la modélisation de la résistance aux antimicrobiens se concentre sur les systèmes pathologiques où la résistance est établie depuis longtemps, tandis que peu d'études traitent de manière proactive de l'augmentation récente de la résistance de nouveaux agents pathogènes ou explorent des stratégies en amont pour réduire la consommation globale d'antibiotiques. Les lacunes notables comprennent la recherche sur la résistance émergente chez les Enterobacteriaceae et Neisseria gonorrhoeae ; Transmission de la RAM à l'interface animal-humain, en particulier dans les milieux agricoles et vétérinaires ; transmission entre les hôpitaux et la communauté ; le rôle des facteurs environnementaux dans la transmission de la RAM ; et le potentiel des vaccins pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens.

Mots-clés : Antimicrobien, Résistance, Mathématique, Computationnel, Modèles, Maladies transmissibles, Épidémiologie, Transmission

* Correspondance : viboudc@mail.nih.gov

¹ Division de l'épidémiologie internationale et des études démographiques, Fogarty Centre international, National Institutes of Health, Bethesda, États-Unis
La liste complète des informations sur l'auteur est disponible à la fin de l'article



© Le(s) Auteur(s). 2019 Open Access Cet article est distribué sous les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support, à condition que vous attribuez le crédit approprié à l'auteur ou aux auteurs originaux et à la source, fournissez un lien vers la licence Creative Commons et indiquez si des modifications ont été apportées. La renonciation à Creative Commons Public Domain Dedication (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) s'applique aux données mises à disposition dans cet article, sauf indication contraire.

Contexte Les

antibiotiques sont généralement considérés comme l'une des plus grandes découvertes du XXe siècle. cependant, la résistance aux antibiotiques ou aux antimicrobiens (RAM) est désormais une menace importante pour la santé mondiale. Selon un rapport mondial de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1], les infections nosocomiales (IAS) causées par des agents pathogènes résistants aux antimicrobiens tels que le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline constituent un problème grave dans les pays à revenu élevé et intermédiaire où la surveillance est bien établie. Il existe également des indications que la prévalence des IAS dans les pays à faible revenu peut être plus élevée que dans les régions à revenu élevé, bien que les données épidémiologiques soient rares [1, 2]. En plus de la menace posée par les IAS, les pays à faible revenu doivent faire face à l'émergence d'une résistance aux médicaments contre des agents pathogènes de longue date, à savoir le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la tuberculose (TB) et les parasites *Plasmodium* (paludisme) [1].

Il existe une abondance et une diversité de sources de pression médicamenteuse favorisant l'émergence de la RAM (Fig. 1) [1, 3, 4]. Les antimicrobiens produits par les fabricants de produits pharmaceutiques sont largement distribués dans un large éventail d'industries et d'applications. L'utilisation inutile ou sous-optimale d'antimicrobiens chez les humains et les animaux à des fins médicales ou prophylactiques peut favoriser la résistance aux antimicrobiens. L'utilisation d'antimicrobiens chez les animaux pour stimuler la croissance et les cultures intensives facilite également l'évolution des organismes résistants aux antimicrobiens, qui peuvent ensuite entrer dans la chaîne alimentaire. Les autres utilisations non médicales des antimicrobiens incluent la fabrication industrielle (peinture antisalissure, détergents, production d'éthanol, conservation des aliments, etc.). Les déchets solides ou liquides contaminés par des organismes résistants aux antimicrobiens ou des antimicrobiens provenant de ces nombreuses sources peuvent ensuite pénétrer dans les réseaux d'égouts ou les cours d'eau municipaux. Ainsi, la libération d'antimicrobiens par les fabricants pharmaceutiques et les industries non pharmaceutiques, combinée à l'utilisation humaine et agricole, peut entraîner une contamination du sol et de l'eau [3, 4].

Une fois que la résistance primaire aux antimicrobiens apparaît dans un organisme, elle peut se propager par de nombreuses voies, à la fois au sein des hôtes (par exemple, via des plasmides ou des éléments mobiles qui sont courants dans les génomes bactériens) et entre hôtes, ou via un environnement contaminé (Fig. 1). Il existe plusieurs voies de transmission reconnues des agents pathogènes résistants aux antimicrobiens des exploitations agricoles aux humains [5, 6]. Le sol et l'eau peuvent également transmettre des organismes résistants aux antimicrobiens aux humains, aux animaux et aux plantes. La transmission par aérosol ou par voie aérienne est courante pour les agents pathogènes respiratoires qui peuvent être porteurs de résistance comme la grippe ou la tuberculose, tandis que les vecteurs peuvent faciliter la propagation du paludisme ou des bactéries résistantes, facilitant une diffusion rapide sur de vastes zones géographiques [7, 8]. Bien que la résistance aux antimicrobiens ne puisse pas être éradiquée de manière réaliste, il peut être possible de ralentir ou de réduire son apparition grâce à la gestion des antimicrobiens, à savoir des stratégies conçues pour améliorer l'utilisation appropriée des antimicrobiens.

Les modèles mathématiques sont de plus en plus utilisés pour aider à comprendre et contrôler les maladies infectieuses, notamment pour identifier

paramètres clés de la propagation de la maladie, évaluer l'effet des interventions potentielles et prévoir la trajectoire des épidémies [9]. Les études de modélisation les plus percutantes impliquent généralement une rétroaction étroite entre les modélisateurs, les experts en santé publique et les cliniciens, pour identifier une question de recherche exploitable, concevoir et calibrer un modèle par rapport à des données empiriques, effectuer des analyses de sensibilité, affiner le modèle à mesure que davantage de données deviennent disponibles, et éventuellement publier des orientations politiques (Fig. 1). La modélisation d'organismes résistants aux antimicrobiens peut être particulièrement difficile par rapport à la modélisation d'agents pathogènes sensibles pour plusieurs raisons (voir encadré 1). En plus des lacunes cruciales dans les données, les modélisateurs doivent faire face à des problèmes d'hétérogénéité des agents pathogènes, de coûts de remise en forme, de co-infections et de concurrence, qui sont des caractéristiques importantes de la résistance qui restent mal comprises et quantifiées.

Encadré 1 : Défis de la modélisation mathématique de la RAM

Lacunes dans les données :

- Manque de données suffisantes sur l'utilisation des antimicrobiens chez l'homme et animaux, contamination environnementale antimicrobienne et taux de résistance dans les industries non surveillées et les personnes à faible revenu des pays.

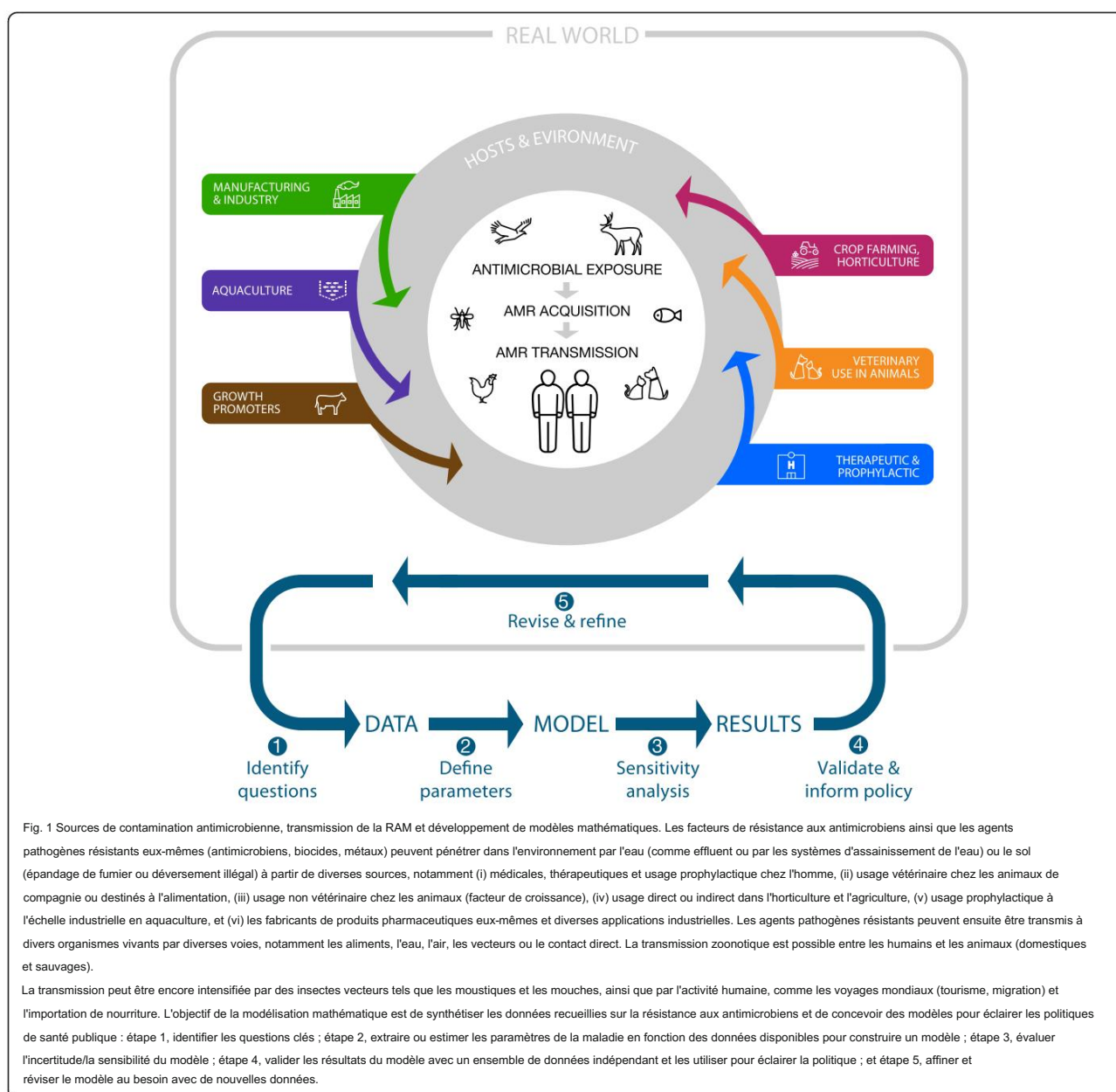
- Manque de normalisation dans les définitions ou la collecte des données méthodes.

Complexité de la dynamique du modèle :

- Manque de compréhension de la dynamique écologique de la maladie ou modèle trop complexe.
- Hétérogénéité pathogène : résistance gouvernée par de multiples des facteurs génétiques et épigénétiques, afin qu'une diversité de souches puisse présenter le même phénotype de résistance (polymorphismes mononucléotidiques, acquisition ou délétion de gènes ou de plasmides, régulation à la hausse ou à la baisse de gènes).
- Paysages de remise en forme dynamiques : la résistance entraîne des coûts de remise en forme mal compris et peut réduire la transmission potentiel, tandis que des mutations compensatoires peuvent restaurer transmission.
- Dynamique de co-infection entre souches sensibles et résistantes : coexistence, compétition, conversion ou remplacement sont possibles selon la maladie étudiée.

Évaluation du modèle :

- La validation ne peut avoir lieu sans une surveillance appropriée données.
- Incapacité à évaluer avec précision les interventions liées à la résistance aux antimicrobiens domaine pour des raisons éthiques, pratiques ou politiques.
- Incapacité à valider les paramètres du modèle dans un contexte environnement (changements des taux de transmission, coûts de mise en forme, et le potentiel de croissance sous traitement antibiotique, comme la résistance évolue).



La contribution de la modélisation mathématique au contrôle des infections émergentes est bien établie [9], et la modélisation mathématique peut également être un outil puissant pour guider les politiques de contrôle de la RAM. Ici, nous entreprenons un examen systématique pour évaluer comment la modélisation mathématique et informatique au niveau de la population a été appliquée dans le domaine de la RAM sur une période de 11 ans (2006-2016). Les revues précédentes de la modélisation de la RAM ont été soit achevées il y a quelque temps [10, 11], appliquées uniquement à un sous-ensemble spécifique de RAM, comme les HCAI [12, 13], ou axées sur la résistance acquise [14]. Nos objectifs dans cette étude étaient de (1) identifier les agents pathogènes prédominants, les populations et les interventions étudiées ; (2) mettre en évidence les avancées récentes dans le domaine ; (3)

évaluer l'influence de la recherche ; et (4) identifier les lacunes dans la modélisation de la résistance aux antimicrobiens et la disponibilité des données.

Méthodes

Stratégie de recherche et critères de sélection

Nous avons entrepris une recherche et un examen systématiques des publications pertinentes pour la modélisation de la transmission de la RAM. Des recherches ont été effectuées dans PubMed-MEDLINE, Scopus, Web of Science et Embase. Les publications étaient limitées par la date (du 1er janvier 2006 au 31 décembre 2016) et le type de revue (articles de recherche et de synthèse originaux uniquement). L'extraction des données a été réalisée initialement le 15 novembre 2016 et mise à jour en janvier 2018.

la requête de recherche comprenait des termes spécifiques aux modèles de transmission, aux problèmes de résistance et aux agents pathogènes individuels connus pour acquérir une résistance (voir le fichier supplémentaire 1 pour les détails de la requête). Nous avons supprimé les publications en double et poursuivi la sélection des publications pertinentes en fonction des critères d'inclusion/exclusion énumérés ci-dessous. Un résumé du processus est décrit dans le diagramme PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) de la Fig. 2 et dans le fichier supplémentaire 2.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus tous les modèles mathématiques ou informatiques décrivant la résistance aux antimicrobiens chez un pathogène de maladie infectieuse et tenant compte de la transmission au niveau de la population (c'est-à-dire les publications sur la dynamique de transmission entre hôtes). Nous avons exclu des modèles de résistance pathogène/hôte (par exemple, des modèles exclusivement intra-hôte basés sur des données *in vitro*), des modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (c'est-à-dire des modèles pharmacologiques axés sur l'optimisation du dosage des médicaments qui n'incluaient pas de composant des études de modélisation (études axées sur la structure moléculaire des composés chimiques), des revues qui ne présentaient pas de travaux originaux, des articles ou des revues hors revues (affiches ou résumés de conférence) et des modèles statistiques descriptifs n'incorporant pas de principes mécanistes (tels que les modèles basés sur la probabilité distributions, par exemple, régression, analyse de clustering).

Sélection et analyse des publications

Une première série de sélections des titres et des résumés a été réalisée par l'AMN. Articles identifiés comme potentiellement

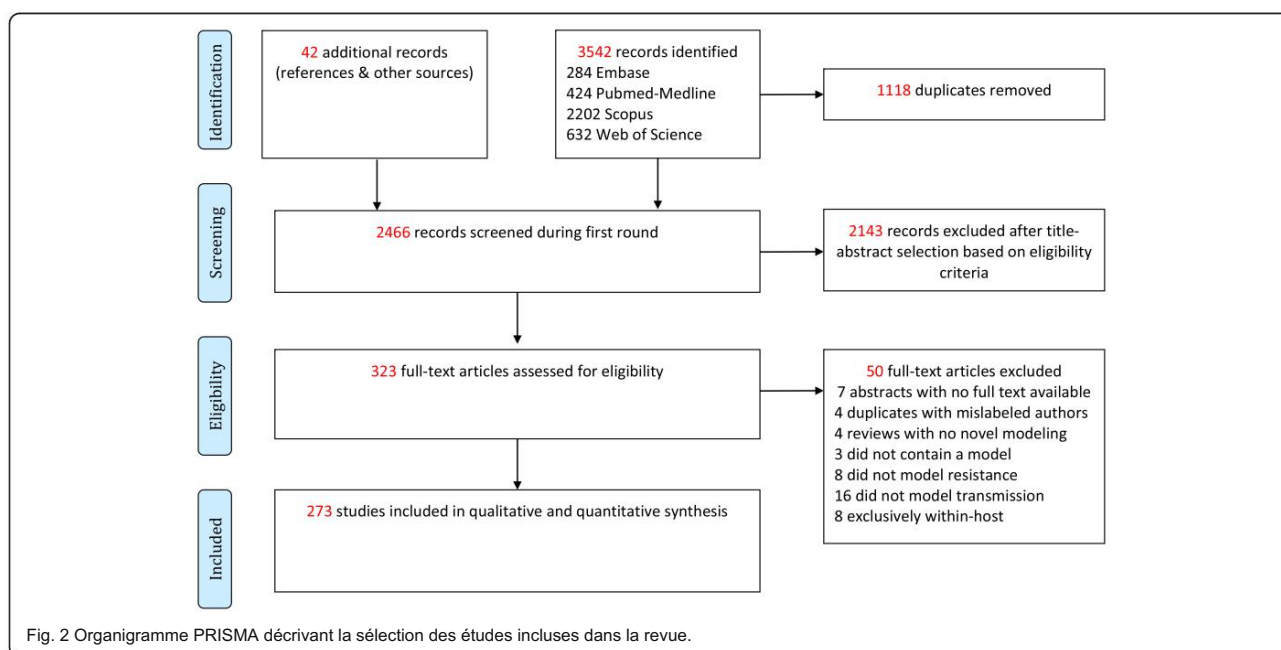
pertinentes ont ensuite été examinées à la fois par l'AMN et CV, et la liste des publications pour l'analyse du texte intégral a été convenue par consensus. Les textes intégraux de 313 articles ont ensuite été récupérés, évalués par l'AMN, et les données pertinentes ont été extraites pour une analyse plus approfondie (voir ci-dessous). Pour plus de détails sur le

Extraction de données

Les données suivantes ont été extraites des articles : système pathologique (type : viral (V), bactérien (B), parasitaire (P), fongique (F) ou non spécifique (NS)) ; type de drogue ; mesures de contrôle (interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques, vaccins, comportementales) ; lieu (année, pays, région OMS) ; population hôte : type (humain, animal, végétal) et environnement (école/famille, hôpital, communauté, ferme, etc.) ; données : données utilisées pour le paramétrage (épidémiologiques, cliniques, comportementales, démographiques, géospatiales), disponibilité des données (publiques, sur demande, privées) ; méthodologie : classe de modèle (compartimentale ou individuelle), méthode d'inférence et type d'étude (explicative, prédictive, interventions vs prévision) ; et métadonnées (auteurs, institutions, financement). Les types d'agents pathogènes ont également été comparés ultérieurement aux listes publiées par l'OMS et les centres de contrôle des maladies (CDC) des menaces les plus urgentes dans la RAM [1, 15].

Tendance temporelle et analyse

L'un des objectifs de notre revue systématique était d'explorer les tendances dans les publications des études de modélisation de la RAM et leur impact sur le terrain, car la RAM émerge comme une menace pour la santé mondiale. Notre examen s'est concentré sur la période 2006-2016 ; pour explorer les tendances de publication au cours des années précédentes, nous avons utilisé une revue antérieure de Temime et al. [11] qui couvrait



la période 1993–2006. De plus, à des fins de comparaison avec un domaine connexe de la modélisation des maladies infectieuses, nous avons compilé les tendances dans la publication de modèles de transmission individuels (définis comme un modèle suivant les caractéristiques d'un individu, y compris l'infection et la transmission, au fil du temps), sur la base d'une étude systématique récente revue [16]. En plus du volume de publications sur la modélisation AMR, nous avons évalué l'impact de ces publications sur le terrain à l'aide de la métrique field-weighted citation impact (FWCI) [17]. Le FWCI est le rapport entre le nombre de citations pour un article spécifique et le nombre moyen de citations reçues par des articles similaires dans le même domaine, type et année de publication, rendant ainsi les valeurs comparables entre ces trois variables. Un FWCI supérieur à 1,0 indique que les publications ont été citées plus que prévu ; par exemple, un score de 1,2 signifie qu'un article a été cité 20 % de plus que la moyenne. Il convient de noter qu'un score FWCI peut varier dans le temps et que les données de notre manuscrit sont basées sur un instantané de la base de données Scopus prise le 21 novembre 2018.

Analyse des interventions

Nous avons utilisé une revue fondamentale de 2016 sur la résistance aux antimicrobiens comme cadre pour classer les interventions [18]. Le rapport a identifié 10 catégories d'interventions, dont seules les six premières étaient pertinentes pour notre étude : (1) campagnes d'éducation ou de sensibilisation, (2) amélioration de l'hygiène et du contrôle des infections, (3) réduction de l'utilisation des antimicrobiens, (4) amélioration la surveillance de la résistance, (5) l'amélioration et le développement de diagnostics rapides, et (6) l'utilisation d'alternatives antimicrobiennes telles que les vaccins et les alternatives. Nous avons également ajouté une septième catégorie pour prendre en compte les changements de régime antimicrobien, car il s'agit d'un domaine de grand intérêt pour la santé publique (par exemple, changement d'antimicrobien, cycle, introduction d'une nouvelle classe de médicaments).

En outre, nous avons déterminé si les interventions étaient modélisées au niveau « micro » (niveau institutionnel) ou « macro » (interventions structurelles ou politiques susceptibles d'affecter de grandes populations, communautés, pays ou régions). Nous avons également évalué si le but de l'étude était de prévenir le développement/l'acquisition de la RAM (résistance de novo) ou la transmission directe d'un agent pathogène résistant.

Résultats

Les détails du processus de sélection peuvent être trouvés dans le diagramme PRISMA de la Fig. 2. Un total de 2466 articles ont été identifiés après suppression des doublons. Deux rondes de sélection des titres et des résumés ont supprimé 2 143 autres enregistrements. Au total, 323 articles ont été réservés à l'examen en texte intégral. À la lecture de ceux-ci, nous avons constaté que 50 articles ne répondaient pas aux critères d'inclusion spécifiés ci-dessus, ce qui a abouti à un décompte final de 273 enregistrements inclus dans nos analyses. Nous décrivons ci-dessous les caractéristiques de toutes les études

puis se concentrer sur les principaux résultats pour les cinq agents pathogènes ou maladies les plus couramment modélisés : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), tuberculose (TB), virus de l'immunodéficience humaine (VIH), grippe et paludisme.

Tendances du nombre d'études de modélisation publiées Nous avons trouvé une tendance à la hausse (Fig. 3) du nombre annuel d'études de modélisation de la RAM entre 2006 et 2016 (tendance linéaire, pente = 1,5, $R^2 = 0,43$), en s'appuyant sur l'augmentation régulière montrée par Temime et al. [11]. Depuis 2013, le rythme des publications de modélisation AMR s'est stabilisé autour de 25 articles/an. En revanche, comme décrit par Willem et al. [16], les publications sur les modèles individuels de maladies infectieuses ont connu une augmentation plus rapide sur la même période (tendance linéaire, pente = 7, $R^2 = 0,66$), avec en moyenne trois à quatre fois plus d'articles publiés sur les maladies infectieuses modèles basés sur l'individu que sur la RAM (Fig. 3). Un histogramme indiquant le nombre d'articles sur la modélisation de la RAM publiés par an depuis 1990 est disponible dans le fichier complémentaire 1 : Fig. S1.

En plus de la production globale des publications, nous avons évalué l'influence des publications sur la modélisation de la RAM dans le domaine à l'aide du score FWCI. Les trois publications avec le FWCI le plus élevé durant cette période avaient un FWCI supérieur à 10 (deux articles sur la TB [19, 20] et un sur la grippe pandémique [21]). En excluant ces trois valeurs très citées, nous avons constaté que le FWCI médian pour les publications variait entre 0,47 et 2,65, avec une médiane globale de 0,96, ce qui indique que les publications sur la modélisation de la RAM sont citées à un taux comparable à celui d'autres études dans leur domaine (Fichier complémentaire 1 : Figure S2).

Répartition des études de modélisation par type de pathogène

Environ 65 % des études sur la RAM ont porté sur les maladies bactériennes, 25 % sur les maladies virales, 13 % sur les maladies parasitaires et 2 % sur les pathogènes fongiques des plantes. Les cinq agents pathogènes les plus étudiés étaient le SARM (25 %), la tuberculose (16 %), le *Plasmodium falciparum* (8 %), le VIH (13 %) et la grippe (11 %). Pour une liste détaillée des agents pathogènes étudiés dans chaque publication, voir Fichier complémentaire 1 : Tableau S1. Il n'y avait pas de tendance temporelle significative dans la modélisation d'agents pathogènes spécifiques (fichier supplémentaire 1 : figure S3).

Paramètres d'hôtes et de populations utilisés dans la modélisation

Sur les 273 publications considérées dans notre revue, 89 % ($n = 234$) concernaient des hôtes humains, 7 % ($n = 18$) se concentraient sur les maladies animales et 2 % ($n = 5$) considéraient les plantes hôtes. Seuls 2 % ($n = 6$) traitaient de la transmission entre humains et animaux dans le même modèle. Les études de transmission animale portaient principalement sur des animaux d'importance agricole, bien qu'une étude ait exploré la transmission entre les humains et les animaux de compagnie [22]. Une seule étude a modélisé

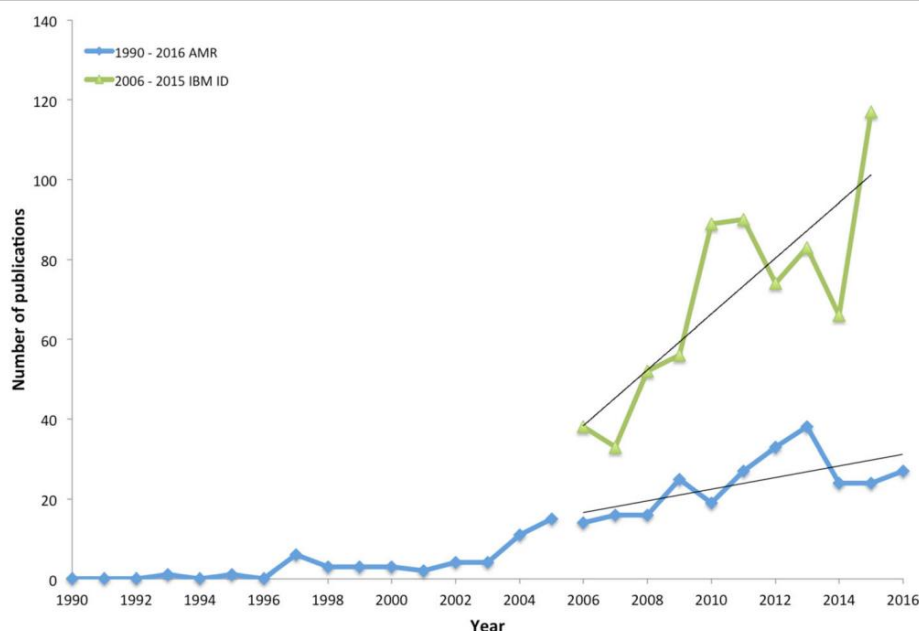


Fig. 3 Nombre annuel d'études de modélisation de la RAM (1990-2016). Ce chiffre compare le nombre annuel d'études de modélisation de la RAM (sur la base des données de Temime et al. (1990-2006) [11] ainsi que notre analyse (2006-2016), avec le nombre de modèles individuels utilisés pour analyser les maladies infectieuses. (IBM ID) identifié par Willem et al entre 2006 et 2015 [16]

interaction des agents pathogènes RAM entre leurs hôtes et l'environnement [23]. La majorité des études se sont déroulées exclusivement dans la communauté ($n = 151$, 55 %) ou dans un établissement de santé ($n = 74$, 27 %), peu ($n = 11$, 4 %) explorant le lien entre ces deux (Tableau 1). Seules huit études (3 %) ont modélisé la transmission de la RAM dans les établissements de soins de longue durée tels que les maisons de retraite, qui sont considérées comme des réservoirs majeurs de RAM. Les populations modèles étaient largement homogènes et ne permettaient pas des taux de mélange variables. Une minorité d'études ($n = 48$, 18 %) incluait l'hétérogénéité en termes d'âge, de sexe, d'activité sexuelle et de statut de traitement pour des agents pathogènes tels que la tuberculose, le VIH, la grippe ou le paludisme [24, 25]. Les détails peuvent être trouvés dans le fichier supplémentaire 3 : Tableau S4.

Une grande partie des études ($n = 121$, 44 %) ne se concentraient pas sur une zone géographique particulière. Ceux qui l'ont fait étaient à peu près équitablement répartis entre quatre régions : l'Afrique ($n = 35$, 13 %), les Amériques ($n = 36$, 13 %), l'Europe ($n = 43$, 16 %) et le Pacifique occidental ($n = 24$, 9 %) (Fig. 4). Peu d'études ont modélisé la RAM dans les régions de la Méditerranée orientale ($n = 2$, 1 %) ou de l'Asie du Sud-Est ($n = 8$, 3 %). La plupart des modèles qui spécifiaient un emplacement géographique se concentraient sur un seul pays et ne modélisaient pas la transmission entre les pays. Cinq études ont modélisé la transmission globale du pathogène d'intérêt [26–30]. Il y avait une association entre les agents pathogènes modélisés et le niveau de revenu du pays : 91 % des études (74/81) qui spécifiaient des emplacements et modélisaient les IAS étaient limitées aux pays à revenu élevé (tableau 2). D'autre part, la majorité des cas de tuberculose et

des études de modélisation du paludisme ont été menées dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) (tableau 2). Le VIH était la seule maladie modélisée dans toutes les régions (tableau 2).

Modélisation de la structure, de la dynamique et de l'ajustement du modèle Sur les 273 études analysées, la plupart utilisaient des modèles déterministes ($n = 175$, 66 %). D'autres études ont adopté des modèles stochastiques ($n = 57$, 22 %), ou des modèles déterministes hybrides contenant certains éléments de stochasticité ($n = 7$, 3 %). Quelques études ont comparé les résultats des méthodes déterministes et stochastiques ($n = 25$, 9,5 %). Les modèles étaient principalement compartimentaux ($n = 201$, 76 %) par rapport aux modèles individuels ($n = 33$, 12 %). Plusieurs études ont comparé les résultats de la RAM en utilisant les deux stratégies de modèle ($n = 7$, 3 %) (tableau 1). Une ventilation complète des modèles par classe est disponible dans le fichier complémentaire 1 : tableau S2.

La plupart des études ont considéré plus d'une souche pathogène ($n = 190$, 72 %), mais la majorité des études n'ont pas permis la co-infection des hôtes, à quelques exceptions près ($n = 22$, 8 %) (voir fiche complémentaire 3 : Tableau S4 pour plus de détails). La moitié des études considéraient que la souche résistante avait un coût de fitness ($n = 132$, 50 %) ; cependant, le coût de la condition physique était souvent supposé et peu d'études utilisaient des données primaires pour déduire ce paramètre ($n = 21$, 8 %). En ce qui concerne le type de résistance étudiée, de nombreux modèles ($n = 119$, 45 %) se sont concentrés exclusivement sur la résistance transmise (résistance secondaire) et significativement moins de modèles ($n = 36$, 14 %) ont exploré la résistance acquise ou de novo. Environ un tiers des modèles ($n = 89$, $n = 34$ %) représentaient à la fois les acquis et

Tableau 1 Répartition des études sélectionnées selon les caractéristiques des études.

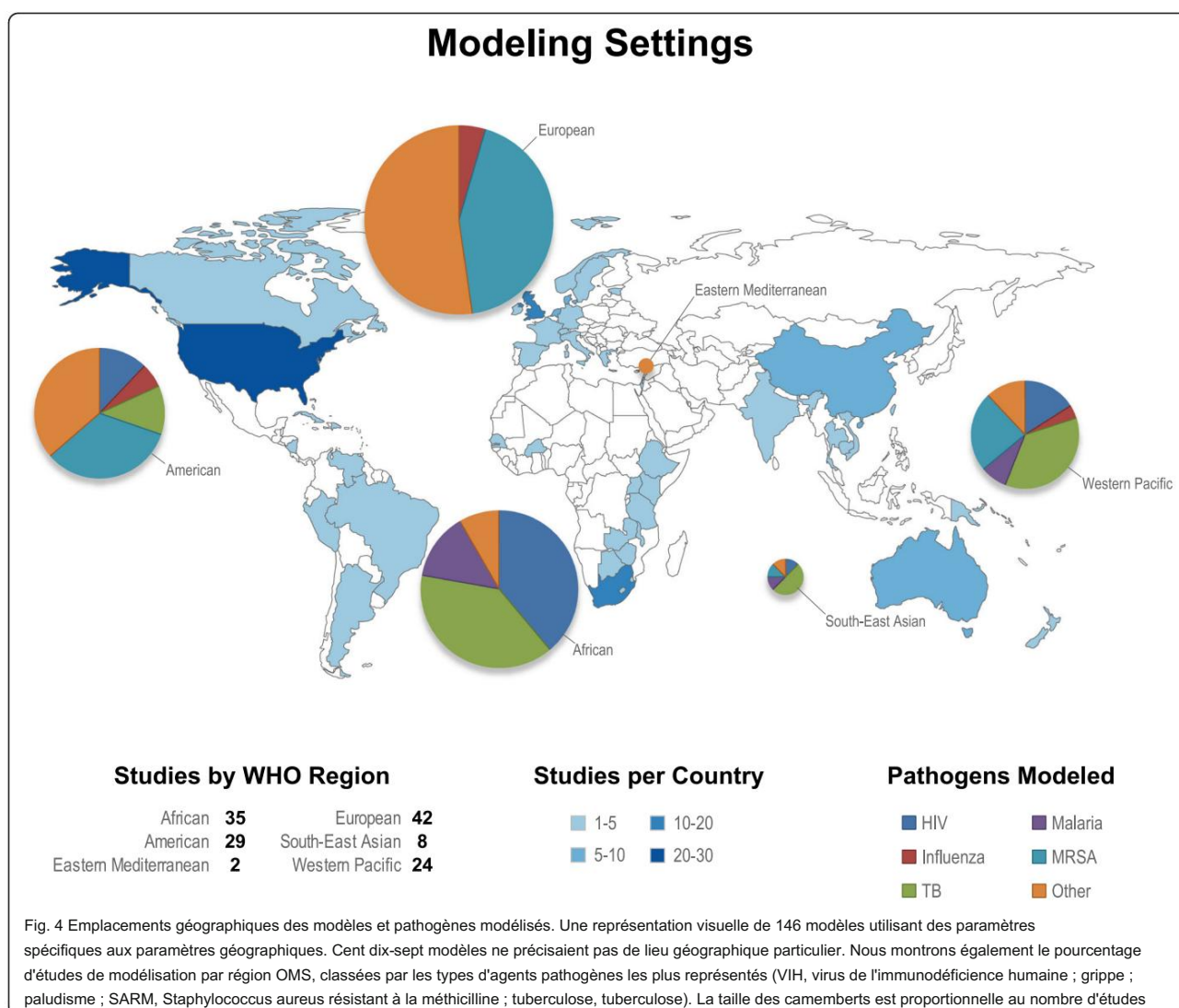
	TOTAL	SARM	TB	VIH	Grippe	Paludisme
Type d'hôte	(n = 273)	(n = 65)	(n = 43)	(n = 34)	(n = 30)	(n = 22)
Humain	233 (89%)	62 (95%)	43 (100%)	34 (100%)	28 (93%)	21 (95%)
Animal	18 (7 %)	2 (3%)	–	–	2 (7 %)	1 (5%)
Homme-animal	7 (2 %)	1 (2 %)	–	–	–	–
Usine	5 (2 %) — –	–	–	–	–	–
Type de population						
Communauté (endémique)	154 (58%)	7 (11%)	40 (93 %)	34 (100%)	25 (83%)	21 (95 %)
Établissement de soins de santé	71 (27%)	49 (75%)	1 (2 %)	–	–	–
Établissement de santé communautaire	11 (4 %)	5 (8%)	2 (5 %)	–	1 (3,5 %)	–
Agriculture-élevage	20 (8%)	1 (1,5 %)	–	–	1 (3,5 %)	–
Autre	8 (3 %)	3 (4,5 %)	–	–	3(10%)	1 (5 %)
Paramètres du modèle						
Données référencées	191 (72%)	34 (52 %)	38 (88 %)	32 (94 %)	29 (97%)	17 (77 %)
Donnée primaire	73 (28%)	31 (48%)	5 (12%)	2 (6 %)	1 (3 %)	5 (23%)
Type de modèle						
Déterministe	175 (66 %)	30 (46%)	36 (84%)	23 (70 %)	18 (60%)	18 (82%)
Stochastique	57 (22%)	30 (46%)	6 (14%)	5 (12%)	3 (10 %)	2 (9%)
Les deux (D et S)	25 (9%)	5 (8%)	1 (2 %)	4 (12%)	8 (27%)	1 (5%)
Hybride	7 (3 %)	–	–	2 (6 %)	1 (3 %)	1 (5%)
Classe modèle						
Compartimenté	201 (76%)	34 (52%)	37 (86%)	27 (79%)	26 (87%)	19 (86 %)
Individuel	33 (12%)	19 (29%)	3 (7%)	4 (12%)	1 (3 %)	1 (5 %)
Les deux	7 (3%)	1 (2 %)	–	2 (6 %)	1 (3 %)	1 (5%)
Autre	23 (9%)	11 (17%)	3 (7%)	1 (3 %)	2 (7 %)	1 (5%)
Caractéristiques du modèle						
Modèle multi-souches	190 (72%)	23 (35%)	42 (98 %)	32 (94 %)	29 (97 %)	17 (77 %)
Co-infection d'hôtes	22 (8%)	5 (8%)	9 (21 %)	5 (15 %)	3 (10 %)	3 (14 %)
Coût de remise en forme modélisé	132 (50%)	15 (23 %)	32 (74%)	20 (59%)	25 (83%)	13 (59%)
Résistance acquise et transmise	89 (34%)	1 (2 %)	26 (60%)	28 (82 %)	20 (67 %)	5 (23 %)
Modèle intra-hôte	17 (6%)	1 (2 %)	3 (7%)	2 (6 %)	1 (3 %)	4 (18%)
Stratification de la population	48 (18%)	4 (6 %)	11 (26)	18 (53 %)	3 (10 %)	4 (18%)
Rigueur du modèle						
Étalonnage	115 (43%)	33 (51%)	26 (60 %)	16 (47 %)	4 (13%)	3 (14 %)
Validation	36 (14%)	10 (15 %)	11 (26%)	5 (15%)	0 (0%)	1 (5 %)
Analyses de sensibilité	159 (60%)	36 (55%)	32 (74%)	25 (74%)	16 (53%)	14 (64 %)
Économie						
L'analyse coûts-avantages	23 (9%)	8 (12%)	6 (14%)	6 (18%)	1 (3 %)	3 (14%)

résistance transmise, et certains (n = 20, 8 %) ne différenciaient pas.

Fait intéressant, quelques études ont intégré des modèles intra- et inter-hôtes (n = 17, 6 %), permettant une exploration conjointe de l'émergence et de la transmission de la RAM.

L'étalonnage du modèle par rapport aux données épidémiologiques ou expérimentales est une caractéristique importante de la modélisation mathématique. Une certaine forme d'étalonnage (partielle ou complète

calibrage des paramètres) a été rapporté dans un peu moins de la moitié des études (n = 115, 43%). En plus de l'étalonnage du modèle, une analyse de sensibilité testant l'impact des valeurs variables des paramètres sur les sorties du modèle est essentielle pour explorer la robustesse des conclusions. Sur 273 études, 159 (60 %) ont rapporté un certain niveau de sensibilité des paramètres ou d'analyse d'incertitude.



La précision des résultats du modèle peut également être évaluée par des techniques de validation hors échantillon, dans lesquelles les prédictions du modèle sont comparées à des observations indépendantes qui n'ont pas été utilisées pour l'étalonnage du modèle. Seules 36 études (14 %) ont rapporté une validation du modèle hors échantillon. Parmi ceux-ci, 31 ont utilisé une approche statistique, tandis que 5 ont simplement effectué des tests de « validité apparente » par des comparaisons qualitatives avec des ensembles de données épidémiologiques empiriques. Il n'y a pas de tendance temporelle significative dans le type de modèles utilisés, ni dans la proportion d'études présentant une étape d'étalonnage ou de validation (Fichier complémentaire 1 : Figure S4).

Enfin, l'intégration de cadres économiques dans des modèles mathématiques pour projeter les coûts économiques peut aider à informer les décideurs en santé publique, en traduisant les résultats des modèles en analyses coûts-avantages plus tangibles. Seulement 23 études (n = 23, 9%)

comprenaient des éléments financiers et proposaient des analyses coûts-avantages ou des économies.

Analyse des interventions

Les modèles mathématiques peuvent être particulièrement utiles pour évaluer l'efficacité des stratégies d'intervention (tableau 3).

Les études modélisant les interventions étaient à peu près également réparties entre les interventions ciblant les agents pathogènes non résistants (n = 99) et celles visant spécifiquement à supprimer la résistance (n = 100). Plusieurs articles (n = 17) ont exploré des interventions pouvant être classées comme visant à supprimer à la fois les agents pathogènes sensibles et résistants. Parmi ceux visant à réduire la résistance (n = 117), peu (n = 20) se sont concentrés sur la réduction de l'émergence ou de l'acquisition de la résistance, tandis que la majorité (n = 82) s'est concentrée sur la transmission d'agents pathogènes résistants, et certains (n = 15) a considéré les deux (tableau 3). Peut-être

Tableau 2 Agents pathogènes modélisés par niveau de revenu de la Banque mondiale.

Système de maladies infectieuses	Total	Haut	Moyenne supérieure	Bas-moyen	Faible	ND
SARM	65	38	2	1		24
TB	43	3	15	7		25
VIH	34	4	9	4	2	15
Grippe	30	5				25
Plasmodium falciparum	21		1	5	1	14
Bactéries générales	17	4				13
Streptococcus pneumoniae	12	6			1	5
Entérocoques (ERV)	dix	7				3
Escherichia coli 96 1						2
Neisseria gonorrhoeae	6	3				3
Acinetobacter baumannii 41 1						2
Zymoseptoria tritici	4	3				1
Entérobactéries (BLSE-E)	3	2				1
Klebsiella pneumoniae	3	3				
Teladorsagia circumcincta	3	3				
Campylobacter	2	2				
Protozoaire général	2	1				1
Nématodes	2	1				1
Pseudomonas aeruginosa	2	2				
Salmonella spp.	2	1			1	
Schistosoma mansoni	2					2
Blumeria graminis	1	1				
Entérobactéries, CRE	1		1			
Leishmania donovani	1			1		
N.É.	1					1
Plasmodium chabaudi	1					1
Shigella spp.	1	1				
Trichostrongylus colubriformis	1	1				
Wuchereria bancrofti	1				1	

Une représentation des agents pathogènes modélisée par la classification du niveau de revenu de la Banque mondiale : élevé, moyen-supérieur, moyen-bas, faible ou non décrit (ND).

sans surprise, la majorité des modèles (n = 85) se sont concentrés sur les interventions au niveau micro affectant les institutions (telles que les interventions au niveau hospitalier), avec moins (n = 32) se concentrant sur les interventions au niveau macro telles que les changements de politique nationale ou les vaccins (Tableau 3).

Nous avons analysé les interventions en fonction des catégories identifiées dans un rapport fondateur sur la RAM [18] (Tableau 3). . L'impact de différents régimes médicamenteux a souvent été exploré (n = 46, 39 %) et comprenait des techniques telles que le mélange, le changement et le cycle des médicaments ainsi que les modifications de la posologie et de la fréquence des médicaments. La surveillance de la résistance (n = 32, 27 %), les techniques de diagnostic rapide (n = 10, 9 %) et une réduction de l'exposition aux antibiotiques (n = 16, 14 %) ont également été

modélisé. Relativement peu d'études incluaient des stratégies de traitement alternatives ou des vaccins (n = 11, 9%). Seules trois études ont modélisé des interventions comportementales (n = 3, 3%).

En règle générale, de nombreuses interventions modélisées étaient spécifiques à un organisme, et de plus amples détails peuvent être trouvés dans le fichier supplémentaire 1 : tableau S3 et le fichier supplémentaire 3 : tableau S4.

Les cinq agents pathogènes résistants les plus courants modélisés

Nous fournissons un bref résumé des principaux résultats des efforts de modélisation de la RAM pour chacune des cinq principales maladies incluses dans notre examen : SARM, tuberculose, VIH, grippe et paludisme.

Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM)

Presque toutes les 58 études sur la transmission du SARM se sont concentrées exclusivement sur les humains, à l'exception de trois qui ont exploré SARM chez les animaux ou les associations entre animaux

Tableau 3 Caractéristiques des interventions spécifiques à la RAM examinées

Cible de résistance	
Acquis	20 (17%)
Transmis	82 (70%)
Les deux	15 (13%)
Échelle d'intervention	
Micro	85 (73 %)
Macro	32 (27%)
Les deux	0
Stratégies recommandées pour lutter contre la RAM 1.	
Campagnes d'éducation ou de sensibilisation 2.	3 (3%)
Amélioration de l'hygiène et du contrôle des infections	59 (50%)
3. Réduction de l'utilisation des antimicrobiens	16 (14%)
4. Amélioration de la surveillance de la résistance	32 (27 %)
5. Diagnostic amélioré et rapide	10 (9%)
6. Vaccins et alternatives	11 (9 %)
7. Modifications des schémas thérapeutiques	46 (39 %)

Nous avons classé les interventions de 117 études qui visaient spécifiquement à bloquer la résistance aux antimicrobiens selon que les interventions ciblaient la résistance acquise ou transmise, l'échelle des interventions et le type de stratégie d'intervention modélisée, motivés par les catégories identifiées dans un rapport fondateur [18] . Il convient de noter que plusieurs modèles ont étudié les effets de plus d'une intervention ; par conséquent, la somme des stratégies totales évaluées (n = 177) dépasse le nombre total d'études évaluées (n = 117)

et les humains [22, 31, 32] (tableau 1). Les études ont été principalement menées dans des établissements de santé (n = 49, 75 %), avec quelques modèles de transmission entre les hôpitaux et d'autres établissements (n = 5, 8 %). Un seul modèle a été défini dans un pays à revenu faible ou intermédiaire. Les principales conclusions de ces études incluent : (1) la réaffirmation de l'importance de la conformité à l'hygiène des mains ; (2) la prédiction de la coexistence de SARM d'origine communautaire et nosocomiale [33–35] , plutôt que la prédominance de l'un sur l'autre (bien que Webb et al. prédisent que le SARM d'origine communautaire dominera [36]) ; (3) l'importance de mettre en œuvre efficacement un dépistage approprié, suivi d'un isolement et/ou d'une décolonisation ; (4) l'importance des mesures d'hygiène et de lutte contre les maladies infectieuses ; et enfin (5) deux études qui ont proposé le concept intrigant des vaccins comme nouvelle arme contre le SARM [37, 38].

Tuberculose

Nous avons identifié un total de 43 modèles étudiant la dynamique de la résistance à la tuberculose chez l'homme, principalement en milieu communautaire (n = 40, 93 %). Les études ont modélisé la dynamique générale de transmission de la tuberculose multirésistante (MDR) ou ultrarésistante (XDR) et ont pris en compte plusieurs interventions, le plus souvent un traitement préventif intermittent (TPI) ; traitement de courte durée sous observation directe (DOTS); et la surveillance et les tests de sensibilité aux médicaments (fichier supplémentaire 1 : tableau S3). Mapou

les conclusions incluent ce qui suit : (1) la grande majorité de l'incidence de la TB-MR est due à la résistance transmise plutôt qu'à l'acquisition de novo liée au traitement [30, 39, 40] ; (2) pour lutter contre la résistance, il convient de mettre l'accent sur les tests de sensibilité aux médicaments et la surveillance de la tuberculose [41–44] ; (3) le traitement et les tests de sensibilité aux médicaments devraient être étendus dans les milieux communautaires en Afrique et dans le secteur privé en Inde [42, 43, 45–47] ; (4) le contrôle du VIH aiderait à réduire les taux de transmission de la TB-résistante [48, 49] ; (5) des stratégies d'isolement ou de quarantaine aideraient à prévenir la transmission et à réduire le nombre de patients perdus de vue [50, 51] ; et (6) alors que le traitement préventif intermittent à l'échelle de la communauté peut augmenter l'incidence de la résistance aux médicaments, les avantages de la réduction des infections tuberculeuses primaires. Cependant, une telle thérapie devrait être associée à des politiques de diagnostic et de traitement appropriées [48, 52–54].

Les études sur le VIH du virus de l'immunodéficience humaine représentaient 13 % de nos données (n = 34). Les sujets modélisés comprenaient la dynamique de la résistance du VIH dans le contexte de l'introduction de nouvelles interventions pharmaceutiques (p . Tableau S3)). Sept articles supplémentaires ont modélisé la co-infection VIH-TB. Plusieurs manuscrits sont parvenus à des conclusions similaires, notamment les suivantes : (1) alors que la prophylaxie orale pré-exposition devrait réduire les nouvelles infections à VIH, une augmentation de la résistance de novo est prévue si la prophylaxie est administrée à des personnes infectées par le VIH sans le savoir [55– 62] ; (2) des résultats similaires s'appliquent aux microbicides vaginaux [63– 65]; et (3) la modélisation souligne la probabilité d'accumulation de résistance au fil du temps en réponse à diverses thérapies et l'importance d'un test de charge virale régulier et d'un diagnostic précoce [66–69]. Divers changements dans la politique de traitement ou de diagnostic du VIH ont également été modélisés [66, 68–75].

Influenza

Les études de modélisation de la résistance à l'influenza (n = 30) se sont principalement focalisées sur l'homme, à quelques exceptions près (un modèle de transmission chez les poulets et un entre les furets) [76, 77]. Les interventions modélisées comprenaient l'utilisation d'antiviraux (canaux ioniques matriciels ou inhibiteurs de la neuraminidase), de vaccins, d'antibiotiques pour le traitement des infections secondaires et d'interventions non pharmaceutiques (isolement et distanciation sociale) (fichier supplémentaire 1 : tableau S3) . Trois thèmes récurrents ont émergé : (1) il existe un soutien pour l'utilisation de médicaments prophylactiques malgré le risque de développer une résistance pendant les situations de pandémie, mais les conditions varient [21, 78–85] ; (2) le moment, la posologie et les niveaux de Mapou ouverture des médicaments sont importants lorsqu'il s'agit de déterminer l'efficacité

surveiller la transmissibilité et/ou l'aptitude du virus résistant [28, 77, 78, 92–94].

Paludisme

Au total, 22 études ont décrit des modèles mathématiques de transmission des espèces de *Plasmodium* dans le contexte de la RAM. Toutes les études ont modélisé *Plasmodium falciparum* chez l'homme à l'exception d'une étude sur *Plasmodium chabaudi* chez la souris [95]. Les études géographiquement définies ont été limitées à l'Afrique subsaharienne et à la région thaï-cambodgienne. Les interventions pharmaceutiques comprenaient les médicaments suivants : l'artémisinine ou la polythérapie à base d'artémisinine (ACT), la chloroquine, la sulfadoxine et la pyriméthamine. Diverses interventions non pharmaceutiques ont également été modélisées (fichier complémentaire 1 : tableau S3).

Les principales conclusions incluent (1) l'importance d'utiliser l'artémisinine dans le cadre d'un régime de thérapie combinée (plutôt que la monothérapie) [25, 96–99] et (2) la thérapie préventive intermittente doit être utilisée avec précaution dans les zones où la résistance n'est pas déjà établie [24, 100].

Discussion

Notre revue systématique de la modélisation de la transmission de la RAM sur une décennie met en évidence une augmentation continue des publications entre 1996 et 2012, un pic en 2013 ($n = 38$) et un plateau dans les 3 années suivantes (publications annuelles moyennes = 25). La modélisation de la RAM dans son ensemble connaît une progression plus lente qu'un domaine connexe tel que les modèles de maladies infectieuses basés sur l'individu. Cinq maladies infectieuses ont dominé les modèles mathématiques de la RAM entre 2006 et 2016 : le SARM, la tuberculose, le VIH, la grippe et le paludisme. La majorité des articles sur la résistance aux antimicrobiens se concentraient exclusivement sur les humains, que ce soit dans des contextes communautaires ou de soins de santé, plutôt que sur des interactions modélisées entre des hôtes ou des contextes multiples. Au cours de la période d'étude, une majorité de modèles sont restés sans données et peu ont été validés par rapport à des ensembles de données indépendants. De nombreux modèles ont supposé un coût de fitness pour les organismes résistants ; cependant, cela n'était souvent pas dérivé de données expérimentales ou épidémiologiques primaires. Peu de modèles ont intégré la dynamique intra-hôte ou les facteurs économiques dans leur cadre de transmission. La plupart des interventions visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens étaient principalement axées sur la résistance transmise plutôt qu'acquise et ont été mises en œuvre à une échelle micro. Les interventions ont pris en compte l'impact de différents régimes médicamenteux, mesures d'hygiène et de contrôle des infections, ou dépistage et diagnostic, tandis que moins de 5 % ont abordé des stratégies thérapeutiques alternatives ou des changements de comportement.

La prédominance de cinq agents pathogènes dans la modélisation de la transmission de la RAM est probablement due à une longue histoire de modélisation de la maladie pour au moins quatre de ces agents pathogènes (TB, VIH, grippe et paludisme) et à une reconnaissance précoce du SARM comme important agent résistant aux médicaments. agent pathogène, associée.

combinée à la disponibilité de données épidémiologiques et de surveillance. Historiquement, ces maladies ont pesé lourdement sur les taux mondiaux de morbidité et de mortalité ; cependant, il a été prédit que les conséquences de la résistance aux antimicrobiens chez d'autres agents pathogènes pourraient rapidement les dépasser d'ici 2050 [18]. Des recherches supplémentaires devraient être entreprises avant que la résistance dans d'autres systèmes pathologiques ne devienne une crise majeure.

Le biais observé vers ces 5 maladies était en contraste frappant avec la liste prioritaire de l'OMS de 12 bactéries résistantes aux antibiotiques [1] et la liste des CDC des 18 menaces résistantes aux médicaments aux États-Unis [15]. Seules quelques études ont modélisé les maladies classées comme les plus urgentes par l'OMS et les CDC : *Neisseria gonorrhoeae* ($n = 6$), *Acinetobacter baumannii* ($n = 4$), *Enterobacteriaceae* productrices de BLSE ($n = 3$), *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 2$), entérobactéries résistantes aux carbapénèmes ($n = 1$) et *Clostridium difficile* ($n = 0$) (tableau 4).

L'absence d'études sur la résistance de *Clostridium difficile* est surprenante car plusieurs modèles mathématiques existent pour les souches sensibles de ce pathogène (par exemple, [101]). En revanche, les deux principales bactéries représentées dans notre examen de la RAM, le SARM et la tuberculose, ont fait l'objet de 65 et 43 études respectivement. Et tandis que la modélisation d'une menace de niveau intermédiaire comme les entérocoques résistants à la vancomycine prend de l'ampleur ($n = 10$), il reste encore beaucoup à faire pour comprendre la transmission dans la communauté et les milieux environnementaux.

Parmi les autres menaces graves basées sur les critères de l'OMS ou des CDC qui sont rarement modélisées, citons *Campylobacter* ($n = 2$), *Salmonellae* spp. ($n = 2$), *Neisseria gonorrhoeae* et *Shigella* spp. ($n = 1$). Il est important de noter que nous n'avons trouvé aucun modèle de RAM publié pour les menaces graves suivantes : *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*, *Candida* résistant au fluconazole, streptocoque du groupe B résistant à la clindamycine et streptocoque du groupe A résistant à l'érythromycine. Bien qu'il existe des modèles mathématiques de transmission pour *H. pylori* de type sauvage [102], *H. influenzae* [103] et *Candida parapsilosis* [104], nous ne connaissons aucun modèle pour les souches résistantes, qui peuvent avoir des paramètres de transmission différents. que les souches sensibles.

La plupart des modèles n'ont pas tenu compte de l'hétérogénéité des agents pathogènes, comme les multiples souches virales ou bactériennes, les espèces de parasites ou les mécanismes de résistance multiples (par exemple, la perméabilité membranaire, la dégradation enzymatique, la mutation des cibles antimicrobiennes), qui pourraient affecter le potentiel de transmission. À titre d'exemple, la plupart des modélisations du paludisme ont porté sur l'espèce *Plasmodium falciparum* en Afrique ou en Asie de l'Est. Ceci est vraisemblablement basé sur l'hypothèse de longue date selon laquelle la majorité du fardeau du paludisme est causée par *P. falciparum* plutôt que par d'autres espèces de *plasmodium*. Cependant, il est de plus en plus évident que *Plasmodium vivax*, qui est endémique en Asie du Sud et du Sud-Est ainsi qu'en Amérique centrale et du Sud, est associé à une charge importante de morbidité et de mortalité associée.

Tableau 4 Le nombre d'études de modélisation par rapport aux listes de l'OMS et des CDC des menaces importantes liées à la RAM.

Agent	Catégorie OMS	Catégorie CDC	Modèles AMR	Références
pathogène Enterobacteriaceae, carbapénèmes	C1	C1	1	[156]
résistants Enterobacteriaceae,	C1	C2	3	[141, 157, 158]
producteurs de BLSE Acinetobacter baumannii, carbapénèmes ou	C1	C2	4	[158–161]
multirésistants Pseudomonas aeruginosa, carbapénèmes ou	C1	C2	2	[139, 158]
multirésistants Neisseria gonorrhoeae, céphalosporines ou fluoroquinolones	C2	C1	6	[162–167]
Staphylococcus aureus, méthicilline Enterococcus	C2	C2	65	[22, 31–38, 151, 158, 168–221]
faecium, vancomycine- Campylobacter spp.	C2	C2	dix	[158, 202, 222–229]
résistant, Salmonellae résistant aux fluoroquinolones	C2	C2	2	[229, 230]
(Typhi et non typhoïde), Staphylococcus aureus résistant aux	C2	C2	2	[231, 232]
fluoroquinolones, Helicobacter pylori intermédiaire et résistant à la	C2	C3	–	–
vancomycine	C2	–	–	–
Haemophilus influenzae, Streptococcus	C3	–	–	–
pneumoniae résistant à l'ampicilline, Shigella spp. non	C3	C2	12	[37, 233–240]
sensible à la pénicilline, fluoroquinolone -résistant	C3	C2	1	[241]
Clostridium difficile	–	C1	–	–
Mycobacterium tuberculosis, MDR, XDR	–	C2	43	[19, 20, 30, 39–54, 242–265]
Candida résistant au fluconazole	–	C2	–	–
Streptococcus agalactiae, groupe B résistant à la clindamycine MDR, XDR –	–	C3	–	–
Streptococcus pyogenes, groupe A résistant à l'érythromycine MDR, XDR –	–	C3	–	–

Les agents pathogènes qui constituent la plus grande menace pour la santé humaine selon l'OMS et les principales menaces résistantes aux médicaments aux États-Unis selon le CDC. Les menaces de catégorie 1 (C1) sont qualifiées de « critiques » (OMS) ou « urgentes » (CDC) ; la catégorie 2 (C2) comme « Élevée » (OMS) ou « Sérieuse » (CDC) ; et la catégorie 3 (C3) comme "Moyenne" (OMS) ou "concernant" (CDC).

[105, 106]. P. vivax est déjà largement résistant à la chloroquine [107], bien que la résistance à l'artémisinine n'ait pas encore été rapportée. Un problème similaire existe en ce qui concerne les études de modélisation mathématique du VIH, où aucune distinction n'a été faite entre le VIH-1 et le VIH-2, qui sont connus pour avoir des profils de résistance nettement différents aux divers médicaments antirétroviraux utilisés [108, 109] . Cela est probablement dû au fait que le VIH-2 a historiquement infecté une proportion beaucoup plus petite, mais significative, de la population. On a estimé en 2006 qu'un à deux millions de personnes [110] dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest étaient infectées par le VIH-2, bien que nous n'ayons pas pu trouver d'estimations plus récentes.

Bien qu'il y ait eu de plus en plus d'efforts pour concevoir des modèles avec des interactions explicites entre les populations communautaires et hospitalières, peu incluent les établissements de soins de longue durée, qui manquent souvent de programmes efficaces de gestion des antimicrobiens [111–113] . Le plus inquiétant peut-être, c'est que presque tous les modèles ont été établis chez l'homme et qu'il y a eu peu de tentatives pour s'attaquer au lien hypothétique entre l'utilisation vétérinaire/agricole des antibiotiques et la résistance aux antimicrobiens. Aucune étude n'a modélisé la transmission de la RAM dans l'aquaculture, malgré le nombre croissant de preuves que la résistance à la RAM pourrait entrer dans la chaîne alimentaire par ces moyens [114, 115]. De même, il existe peu d'études écologiques sur la transmission de la RAM de l'environnement (eau, sol, etc.) aux hôtes potentiels, malgré la

de plus en plus de preuves d'un lien entre la contamination antimicrobienne de l'environnement et le développement et le transfert de la résistance aux agents pathogènes humains [116–118] . Ceci est particulièrement préoccupant étant donné la grande quantité d'antibiotiques utilisés dans les installations agricoles, l'absence de réglementation sur leur élimination des déchets et l'incapacité de nombreux systèmes d'assainissement à filtrer les antimicrobiens et les éléments RAM. Un autre facteur environnemental qui n'a pas été modélisé était l'effet du changement climatique sur les taux de RAM. Des recherches récentes ont montré que l'augmentation des températures est associée à des niveaux accrus de résistance [119, 120], mais il n'y a pas de projection des modèles de RAM dans les scénarios de changement climatique.

Nous avons constaté que la grande majorité des modèles d'HCAI et de grippe étaient établis dans des pays à revenu élevé, bien qu'il s'agisse d'une menace de plus en plus reconnue dans les LMIC [1]. Le manque d'études dans les pays en développement est particulièrement préoccupant en raison de la fabrication et de l'utilisation d'antimicrobiens non réglementés ou mal réglementés [121, 122]. Cela est probablement dû au manque de diagnostics et de surveillance appropriés dans les milieux à faibles ressources [1, 122].

L'une des principales raisons du manque d'études de modélisation sur des agents pathogènes particuliers ou certains contextes est probablement un manque de données disponibles nécessaires à l'étalonnage et à la conception du modèle. Il est nécessaire de disposer de données plus précises sur les taux de consommation d'antibiotiques chez l'homme et

animaux [18], qui n'est souvent pas rendu public [123–125]. De plus, une meilleure surveillance de l'incidence de la RAM est nécessaire chez les humains, les animaux et l'environnement (sol et eau) [126]. Il y a eu plusieurs exemples de transmission zoonotique de la RAM chez les animaux domestiques [127, 128] et sauvages [129, 130] ainsi que des preuves de transmission des déterminants génétiques de la RAM dans l'environnement [3, 116], ce qui à son tour peut faciliter une plus grande diffusion de la résistance.

En termes de dynamique de modèle spécifique à la RAM, la moitié des études examinées ont pris en compte un coût de fitness pour la souche de fourmi résistante ; cependant, cela a souvent été supposé et rarement estimé à partir de données primaires. De plus, de nombreux modèles ne distinguaient pas la résistance acquise (de novo) ou transmise. Ceci est important pour définir avec précision les paramètres du modèle tels que la réversion [131] ou les taux de transmission [78, 132], qui affectent finalement les résultats du modèle. La plupart des études ont modélisé des infections homogènes avec une seule souche pathogène et n'ont donc pas étudié la co-infection de l'hôte et la compétition entre les souches. Les populations hôtes étaient aussi largement supposées se mélanger de manière homogène sans stratification par âge, sensibilité ou modèles de contact. L'intégration de modèles intra- et inter-hôtes était également rare ; la modélisation multi-échelles est une frontière importante pour la RAM et plus largement pour le domaine de la modélisation des maladies infectieuses [133].

Des revues précédentes ont prédit que les avancées technologiques dans les outils informatiques pourraient permettre des modèles plus complexes et un étalonnage sur des ensembles de données plus importants [9, 13]. Conformément à cette prédiction, une forte augmentation a été signalée dans le domaine des modèles individuels de maladies infectieuses, mais cette augmentation ne s'est pas répercutée sur le domaine de la RAM [16]. La majorité des modèles de transmission de la RAM examinés ici restent théoriques, avec peu de tentatives pour comparer les prédictions des modèles aux données épidémiologiques, et l'étalonnage avec des données indépendantes est rare. Notons également que des améliorations pourraient également être apportées en termes de documentation des méthodes de modélisation. Seulement 47 % des études évaluées citent les logiciels de modélisation ou les outils informatiques utilisés et peu décrivent des techniques de modélisation d'une manière qui pourrait être reproduite par des chercheurs qui ne sont pas déjà des modélisateurs expérimentés. Encore moins de manuscrits ont fourni le code de calcul utilisé : deux manuscrits ont fourni un lien (les deux étaient expirés au moment de la rédaction de cet article), et trois étaient disposés à partager le code sur demande.

Certaines tentatives ont été faites pour normaliser la terminologie, la méthodologie et la structure de notification des modèles de transmission des maladies infectieuses [134–136], mais une meilleure documentation des méthodes de modélisation est nécessaire pour la reproductibilité. En outre, il serait également utile de mettre à la disposition du public les ensembles de données épidémiologiques sous-jacents sur la RAM pour faciliter la reproductibilité.

En ce qui concerne les interventions visant à lutter contre la résistance aux antimicrobiens, de nombreux modèles incorporent des éléments d'amélioration

l'hygiène ou le contrôle des infections afin de lutter contre la propagation de la RAM. Aucun modèle ne s'est concentré sur des interventions à l'échelle « macro » telles que l'amélioration de l'accès à l'eau et aux installations d'assainissement qui peuvent freiner la transmission et le développement de la résistance. L'amélioration de l'eau, de l'assainissement et de l'hygiène peut entraîner une diminution des maladies respiratoires et diarrhéiques, qui sont souvent inutilement traitées avec des antibiotiques, bien que les agents responsables puissent être viraux [137, 138] . De nombreuses interventions ont examiné l'amélioration des méthodes de surveillance ou de diagnostic, en particulier pour le VIH et la tuberculose, mais faisaient défaut pour de nombreuses maladies bactériennes en dehors des établissements de soins de santé. De nombreuses méthodes de diagnostic de la résistance aux antimicrobiens sont basées sur la culture, et la confirmation de la résistance, sans parler du génotypage spécifique, peut prendre plusieurs jours. Il existe un besoin urgent de diagnostics moléculaires rapides afin d'améliorer la gestion des antimicrobiens ; d'autres travaux de modélisation dans ce domaine pourraient mettre en évidence les avantages de transmission et de rentabilité de ces technologies.

Étonnamment, peu d'études ont modélisé la réduction de l'utilisation des antimicrobiens en tant qu'intervention, en particulier lorsqu'ils sont fournis aux animaux destinés à l'alimentation, soit comme supplément de croissance, soit comme prophylaxie. Plusieurs modèles ont étudié les effets de la réduction des niveaux d'exposition aux antimicrobiens dans les établissements de santé [139–142], mais il y en avait moins pour les animaux [143–145]. Il n'existe aucun modèle d'interventions liées à la résistance aux antimicrobiens ou à la résistance aux antimicrobiens en milieu aquacole.

De nombreux modèles de maladies infectieuses intègrent de plus en plus des caractéristiques du comportement humain [123–125, 146] ; cependant, cela n'est pas courant dans le domaine de la modélisation de la RAM en dehors des établissements de santé. De plus, la plupart des modèles ne tenaient pas compte de la manière dont les différences sociales, culturelles ou comportementales pouvaient affecter le développement ou la transmission de la résistance. Ceux qui l'ont fait étaient principalement axés sur les infections sexuellement transmissibles telles que le VIH ou *N. gonorrhoeae*.

De même, peu de modèles incluaient la vaccination malgré une appréciation croissante du rôle qu'ils pourraient jouer dans la réduction de la consommation d'antimicrobiens [147, 148]. Les vaccins peuvent également avoir des effets indirects sur la consommation d'antimicrobiens [147, 148] en réduisant le nombre de médicaments prescrits par erreur pour les infections virales. Plusieurs candidats vaccins sont en cours de développement pour *C. difficile*, *S. aureus*, *Streptococcus* du groupe B, *E. coli* et le virus respiratoire syncytial [149] ; des modèles mathématiques pourraient être utilisés pour évaluer leurs effets potentiels au niveau de la population et éclairer les analyses coût-efficacité.

La disponibilité croissante de multiples flux de données génétiques épidémiologiques et pathogènes offre de nouvelles possibilités intéressantes pour améliorer et étendre les capacités de modélisation. Un meilleur accès aux données numériques de surveillance des maladies [150] et leur intégration dans les analyses épidémiologiques pourraient contribuer à renforcer davantage la validation des modèles.

Les séquences génomiques des agents pathogènes (ainsi que les métadonnées pertinentes telles que la date, l'emplacement) peuvent également informer de nombreux

aspects de la dynamique de transmission. Et bien que certains aient commencé à intégrer des données génomiques [151] dans des études de modélisation, c'est l'exception plutôt que la norme dans le domaine de la RAM. Une approche intégrative sera nécessaire pour synthétiser ensemble de grandes quantités de données, ce qui aidera idéalement à développer des modèles de résistance aux antimicrobiens plus réalistes adaptés à des populations spécifiques. Il est à noter que peu de publications ont abordé la diffusion spatiale de la RAM ; un manque d'ensembles de données spatialement résolus sur la résistance aux antimicrobiens peut expliquer cette lacune.

Cette revue a quelques limites. Nous n'avons consulté que quatre bases de données les plus pertinentes pour les sciences biomédicales. De plus, dans un effort pour maintenir le nombre de résultats de recherche à un nombre gérable, nous utilisons certains mots-clés spécifiques aux études dynamiques des populations d'organismes RAM. Par conséquent, nous avons peut-être exclu par inadvertance certaines publications (sans ces mots-clés) pertinentes pour cette revue. Cependant, nous sommes convaincus que cet examen fournit un aperçu précis des tendances générales dans le domaine.

Conclusions Le

domaine de la modélisation de la résistance aux antimicrobiens se développe mais est limité à la fois par la quantité et la qualité des données disponibles. Les exemples de réussite incluent des prédictions précises de l'émergence de la résistance dans le paludisme [152], la tuberculose multirésistante [153] et la grippe [154], et la modélisation est également fréquemment utilisée pour éclairer les programmes de gestion de la résistance aux antimicrobiens dans les établissements de santé [155]. Notre examen suggère un besoin de modèles plus appliqués, axés sur les données, mieux adaptés et diversifiés pour refléter les préoccupations de santé publique mises en évidence par l'OMS et le CDC. Bien que l'augmentation globale de la modélisation de la transmission de la RAM au cours de la dernière décennie soit encourageante, le récent plateau dans les travaux publiés et la rareté des études sur les agents pathogènes très préoccupants doivent être abordés. Plus important peut-être, des modèles plus avant-gardistes devraient être développés pour prédire l'émergence de la résistance chez les agents pathogènes là où le problème n'est pas encore répandu et évaluer comment les changements de politique et de comportement peuvent freiner la pression des médicaments et atténuer la RAM. Des programmes de recherche à l'appui de la modélisation de la résistance aux antimicrobiens, des efforts accrus de collecte de données et des liens plus solides entre les modélisateurs et les experts en santé publique sont justifiés pour stimuler ce domaine.

Fichiers supplémentaires

Fichier supplémentaire 1 : Figure S1. Tendance du nombre de modèles AMR par an. Figure S2. (a) Field-weighted citation impact (FWCI) des publications sur la RAM par année (exclut 3 publications avec un FWCI supérieur à 10) et (b) FWCI par catégorie d'agents pathogènes : viral (V), bactérien (B), parasitaire (P), et fongique (F). Figure S3. Tendances des agents pathogènes dans le temps. La proportion d'articles sur des maladies infectieuses sélectionnées par rapport au total des publications par an publiées entre 2006 et 2016 (articles/an) : soins de santé

infections acquises (HCAI), le staphylocoque doré résistant à la méthicilline (SARM), la tuberculose (TB), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la grippe et le plasmodium falciparum (paludisme). Figure S4. Tendances des caractéristiques du modèle dans le temps : proportion d'articles ayant une approche de modèle particulière (modèles déterministes ou stochastiques, compartimentés ou individuels) ou une rigueur (calibrée ou validée) par le nombre total de publications par an publiées entre 2006 et 2016. Tableau S1. Références des publications divisées par maladies qu'elles modélisent. Tableau S2. Références des publications divisées par classe de modèle. Tableau S3. Références des publications divisées par interventions spécifiques à une maladie. (DOCX 2019 ko)

Fichier supplémentaire 2 : Liste de contrôle 2009 des éléments de rapport préférés pour les examens systématiques et les méta-analyses (PRISMA). (DOC 62 ko)

Fichier supplémentaire 3 : Tableau S4. Tableau complet des données extraites de chaque publication incluse dans cette revue. (XLSX 203 ko)

Abbreviations

ACT : thérapie combinée à base d'artémisinine ; RAM : résistance aux antimicrobiens ; CDC : Centre de contrôle et de prévention des maladies ; BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu ; FWCI : impact des citations pondérées par champ ; HCAI : infections nosocomiales ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; IBM : modèle basé sur l'individu ; LMIC : pays à revenu faible ou intermédiaire ; MDR ou XDR : tuberculose multirésistante ou extrêmement résistante aux médicaments ; SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline ; ND : Non décrit ; NS : non spécifique ; PRISMA : Éléments de rapport préférés pour les revues systématiques et les méta-analyses ; TB : Tuberculose ; OMS : Organisation mondiale de la santé

Remerciements Nous

remercions Alicia A. Livinski, National Institutes of Health Library pour son aide dans le développement de la stratégie de recherche et le processus global. Nous remercions sincèrement les relecteurs et les éditeurs, dont les commentaires ont contribué à améliorer et à clarifier ce manuscrit. Cette étude ne représente pas les points de vue du NIH ou du gouvernement américain.

Financement Ce projet a été financé par la division de recherche interne du Fogarty International Center, NIH.

Disponibilité des données et des matériaux
Sans objet.

Les contributions des auteurs

AMN, BJ et CV ont conçu l'étude. L'AMN a extrait et analysé les données et rédigé la première ébauche du rapport. AMN, LW, BJ, JCS, DS, BG et CV ont examiné les données et révisé le rapport final. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

Approbation éthique et consentement à participer Sans objet.

Consentement à la publication
Sans objet.

Intérêts concurrents Les auteurs déclarent n'avoir aucun intérêt concurrent.

Note de l'éditeur Springer

Nature reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles dans les cartes publiées et les affiliations institutionnelles.

Coordonnées de l'auteur

¹ Division de l'épidémiologie internationale et des études démographiques, Fogarty 2 International Center, National Institutes of Health, Bethesda, États-Unis. Adresse actuelle : Elsevier Inc., 230 Park Ave, Suite B00, New York, NY 10169, États-Unis. 3 Université d'Anvers, Anvers, Belgique. ⁴ Université de Princeton, Princeton, New Jersey, États-Unis.

Reçu : 17 décembre 2018 Accepté : 25 mars 2019
Published online: 24 April 2019

Références 1.

OMS. Résistance aux antimicrobiens : rapport mondial sur la surveillance 2014 ; 2014. p. 257.

2. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescurc C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Fardeau des infections endémiques associées aux soins de santé dans les pays en développement : examen systématique et méta-analyse. *Lancette*. 2011 ; 377(9761):228–41.

3. Marti E, Variatza E, Balcazar JL. Le rôle des écosystèmes aquatiques comme réservoirs de résistance aux antibiotiques. *Tendances Microbiol*. 2014;22(1):36–41.

4. Agga GE, Arthur TM, Durso LM, Harhay DM, Schmidt JW. Antimicrobien populations bactériennes résistantes et gènes de résistance aux antimicrobiens obtenus à partir d'environnements impactés par le bétail et les déchets municipaux. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132586.

5. Silbergeld EK, Graham J, Price LB. Production industrielle d'animaux destinés à l'alimentation, résistance aux antimicrobiens et santé humaine. *Santé publique Annu Rev*. 2008;29:151–69.

6. Hao H, Sander P, Iqbal Z, Wang Y, Cheng G, Yuan Z. Le risque de certains agents antimicrobiens vétérinaires sur la santé publique associée à la résistance antimicrobienne et leur base moléculaire. *Microbiol avant*. 2016;7:1626.

7. Schaumburg F, Onwugamba FC, Akulenko R, Peters G, Mellmann A, Kock R, Becker K. Une analyse géospatiale des mouches et la propagation des bactéries résistantes aux antimicrobiens. *Int J Med Microbiol*. 2016;306(7):566–71.

8. Onwugamba FC, Fitzgerald JR, Rochon K, Guardabassi L, Alabi A, Kuhne S, Grobusch MP, Schaumburg F. Le rôle des « mouches sales » dans la propagation de la résistance aux antimicrobiens. *Travel Med Infect Dis*. 2018;22:8–17.

9. Heesterbeek H, Anderson RM, Andreasen V, Bansal S, De Angelis D, Dye C, Eames KT, Edmunds WJ, Frost SD, Funk S, et al. Modélisation de la dynamique des maladies infectieuses dans le paysage complexe de la santé mondiale. *Science*. 2015 ; 347(6227):aaa4339.

10. Grundmann H, Hellriegel B. Modélisation mathématique : un outil pour le contrôle des infections hospitalières. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(1):39–45.

11. Temime L, Hejblum G, Setbon M, Valleron AJ. L'impact croissant de modélisation mathématique en épidémiologie : la recherche sur la résistance aux antibiotiques comme étude de cas. *Épidémiol Infect*. 2008;136(3):289–98.

12. Opatowski L, Guillemot D, Boelle PY, Temime L. Contribution de modélisation mathématique à la lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(3):279–87.

13. van Kleef E, Robotham JV, Jit M, Deeny SR, Edmunds WJ. Modélisation de la transmission des infections nosocomiales : une revue systématique. *BMC Infect Dis*. 2013;13:294.

14. Birkegard AC, Halasa T, Toft N, Folkesson A, Graesboll K. Envoyer plus de données : une revue systématique des modèles mathématiques de la résistance aux antimicrobiens. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:117.

15. Centers for Disease Control and Prevention OIdArtiUS : Menaces de résistance aux antibiotiques aux États-Unis, 2013. 2013.

16. Willem L, Verelst F, Bilcke J, Hens N, Beutels P. Leçons d'une décennie de modèles individuels pour la transmission des maladies infectieuses : une revue systématique (2006-2015). *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):612.

17. Colledge L, Verlinde R : Guide de mesure SciVal. 2014, version 1.01 (février 2014).

18. O'Neill J. RESISTANCE" TROA : Lutter contre les infections résistantes aux médicaments à l'échelle mondiale : Rapport final et recommandations. 2016.

19. Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achterberg JT, Sugimoto JD, Longini IM Jr, Dye C, Halloran ME. Avantages épidémiologiques de vaccins, de médicaments et de diagnostics plus efficaces contre la tuberculose. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2009;106(33):13980–5.

20. Basu S, Andrews JR, Poolman EM, Gandhi NR, Shah NS, Moll A, Moodley P, Galvani AP, Friedland GH. Prévention de la transmission nosocomiale de la tuberculose ultrarésistante aux médicaments dans les hôpitaux de district ruraux d'Afrique du Sud : une étude de modélisation épidémiologique. *Lancette*. 2007;370(9597):1500–7.

21. Lipsitch M, Cohen T, Murray M, Levin BR. Résistance antivirale et contrôle de la grippe pandémique. *PLoS Med*. 2007;4(1):0111–21.

22. Heller J, Innocent GT, Denwood M, Reid SWJ, Kelly L, Mellor DJ. Évaluation de la probabilité d'acquisition de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) chez un chien à l'aide d'un modèle de simulation stochastique imbriqué et d'une analyse de sensibilité par régression logistique. *Préc Vet Med*. 2011;99(2–4):211–24.

23. Appelez DR, Matthews L, Subbiah M, Liu J. Les résidus d'antibiotiques dans les sols jouent-ils un rôle dans l'amplification et la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les populations bovines ? *Microbiol avant*. 2013;4:193.

24. O'Meara WP, Smith DL, McKenzie FE. Impact potentiel de l'intermittence traitement préventif (TPI) sur la propagation du paludisme résistant aux médicaments. *PLoS Med*. 2006;3(5):633–42.

25. Pongtavornpinyo W, Yeung S, Hastings IM, Dondorp AM, Day NP, White NJ. Propagation de la résistance aux médicaments antipaludiques : modèle mathématique avec des implications pour les politiques en matière de médicaments ACT. *Malar J*. 2008;7:229.

26. Wu JT, Leung GM, Lipsitch M, Cooper BS, Riley S. Couverture contre la résistance antivirale lors de la prochaine pandémie de grippe en utilisant de petits stocks d'une chimiothérapie alternative. *PLoS Med*. 2009;6(5):e1000085.

27. Tchuente JM, Chiyaka C, Chan D, Matthews A, Mayer G. Un modèle mathématique pour la résistance aux médicaments antipaludiques. *Math Med Biol*. 2011;28(4):335–55.

28. Chao DL, Bloom JD, Kochin BF, Antia R, Longini IM Jr. La propagation mondiale de la grippe résistante aux médicaments. *Interface Soc JR*. 2012;9(69):648–56.

29. Chao DL. Modélisation de la transmission mondiale des virus grippaux résistants aux antiviraux. *Grippe Autres virus respiratoires*. 2013;7(Suppl 1):58–62.

30. Kendall EA, Fofana MO, Dowdy DW. Fardeau de la multidrogue transmise résistance dans les épidémies de tuberculose : une analyse de modélisation de la transmission. *Lancette Respir Med*. 2015;3(12):963–72.

31. Ciccolini M, Dahl J, Chase-Topping ME, Woolhouse ME. Transmission de la maladie sur des réseaux de contact fragmentés : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline associé au bétail dans l'industrie porcine danoise. *Épidémies*. 2012;4(4):171–8.

32. Hetem DJ, Bootsma MC, Troelstra A, Bonten MJ. Transmissibilité du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline associé au bétail. *Urgence Infect Dis*. 2013;19(11):1797–802.

33. D'Agata EM, Webb GF, Pressley J. Émergence rapide de la co-colonisation avec des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline acquises dans la communauté et acquises à l'hôpital en milieu hospitalier. *Modèle mathématique Nat Phenom*. 2010;5(3):76–3.

34. Pressley J, D'Agata EMC, Webb GF. L'effet de la co-colonisation avec souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline acquises dans la communauté et acquises à l'hôpital sur l'exclusion compétitive. *J Théor Biol*. 2010;264(3):645–56.

35. Kouyos R, Klein E, Grenfell B. Les interactions hôpital-communauté favorisent coexistence de souches résistantes à la méthicilline de *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathog*. 2013;9(2):e1003134.

36. Webb GF, Horn MA, D'Agata EM, Moellering RC Jr, Ruan S. Concurrence des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline acquises à l'hôpital et acquises dans la communauté dans les hôpitaux. *J Biol Dyn*. 2010;4(1):115–29.

37. Joice R, Lipsitch M. Cibler les vaccins imparfaits contre les déterminants de la résistance aux médicaments : une stratégie pour contrer la montée de la résistance aux médicaments. *PLoS One*. 2013;8(7):e68940.

38. Hogue C, van Effelterre T, Acosta CJ. Un modèle de transmission dynamique de base de *Staphylococcus aureus* dans la population américaine. *Épidémiol Infect*. 2014;142(3):468–78.

39. Luciani F, Sisson SA, Jiang H, Francis AR, Tanaka MM. Le coût épidémiologique de la résistance aux médicaments chez *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2009;106(34):14711–5.

40. Trauer JM, Denholm JT, McBryde ES. Construction d'un modèle mathématique de transmission de la tuberculose dans les régions de forte endémie de l'Asie-Pacifique. *J Théor Biol*. 2014;358:74–84.

41. Dowdy DW, Chaisson RE, Maartens G, Corbett EL, Dorman SE. Impact de diagnostic amélioré de la tuberculose en Afrique du Sud: un modèle mathématique de culture élargie et de tests de sensibilité aux médicaments. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2008; 105(32):11293–8.

42. Basu S, Friedland GH, Medlock J, Andrews JR, Shah NS, Gandhi NR, Moll A, Moodley P, Sturm AW, Galvani AP. Éviter les épidémies de tuberculose ultrarésistante. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2009;106(18):7672–7.

43. Uys PW, Warren R, van Helden PD, Murray M, Victor TC. Potentiel de rapidité diagnostic pour contrôler la tuberculose sensible et résistante aux médicaments dans les communautés où les infections à *Mycobacterium tuberculosis* sont très répandues. *J Clin Microbiol*. 2009;47(5):1484–90.

44. Shrestha S, Knight GM, Fofana M, Cohen T, White RG, Cobelens F, Dowdy DW. Moteurs et trajectoires de la résistance aux nouveaux schémas thérapeutiques de première ligne pour la tuberculose. *Ouvrir le forum Infect Dis*. 2014;1(2):ofu073.

45. Basu S, Galvani AP. La transmission et le contrôle de la tuberculose ultrarésistante en Afrique du Sud : une approche de recherche opérationnelle et de modélisation mathématique. *Épidémiol Infect*. 2008;136(12):1585–98.

46. Cohen T, Hedd BL, Pagano M. Estimation de l'ampleur et de la direction du biais dans les enquêtes sur la résistance aux antituberculeux menées uniquement dans le secteur public : une étude de simulation. *Santé publique BMC*. 2010;10:355.

47. Suen SC, Bendavid E, Goldhaber-Fiebert JD. Rentabilité de amélioration de l'accessibilité au diagnostic et au traitement pour la lutte contre la tuberculose en Inde. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(9):1115–24.

48. Cohen T, Lipsitch M, Walensky RP, Murray M. Effets bénéfiques et pervers de la thérapie préventive à l'isoniazide pour l'infection tuberculeuse latente par le VIH

populations co-infectées par la tuberculose. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2006;103(18): 7042–7.

49. Sergeev R, Colijn C, Murray M, Cohen T. Modélisation de la relation dynamique entre le VIH et le risque de tuberculose résistante aux médicaments. *Sci Transl Med*. 2012;4(135):135ra67.

50. Bhunu CP. Analyse mathématique d'un modèle de transmission de la tuberculose à trois souches. *Modèle mathématique Appl*. 2011;35(9):4647–60.

51. Augusto FB, Cook J, Shelton PD, Wickers MG. Modèle mathématique de MDR-TB et XDR-TB avec isolement et perdu de vue. *Abstr Appl Anal*. 2015 ; 2015(828461):1–21. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/828461>.

52. Basu S, Maru D, Poolman E, Galvani A. Traitement préventif primaire et secondaire de la tuberculose dans les cliniques VIH : simulation de stratégies alternatives. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(5):652–8.

53. Mills HL, Cohen T, Colijn C. La thérapie préventive à l'isoniazide à l'échelle communautaire entraîne une tuberculose résistante aux médicaments : une analyse basée sur un modèle. *Sci Transl Med*. 2013;5(180):80ra49.

54. Kunkel A, Crawford FW, Shepherd J, Cohen T. Avantages de la le traitement préventif à l'isoniazide peut l'emporter sur les risques de résistance dans une co-épidémie tuberculose/VIH en déclin. *Sida*. 2016;30(17):2715–23.

55. Supervie V, Garcia-Lerma JG, Heneine W, Blower S. VIH, drogue transmise résistance et le paradoxe de la prophylaxie préexposition. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2010;107(27):12381–6.

56. Abbas UL, Hood G, Wetzel AW, Mellors JW. Facteurs influençant la l'émergence et la propagation de la résistance aux médicaments contre le VIH résultant du déploiement de la prophylaxie antirétrovirale pré-exposition (PrEP). *PLoS One*. 2011;6(4):e18165.

57. Supervie V, Barrett M, Kahn JS, Musuka G, Moeti TL, Busang L, Blower S. Modélisation des interactions dynamiques entre les interventions de prophylaxie pré-exposition et les programmes de traitement : prévoir la transmission et la résistance du VIH. *Sci Rep*. 2011;1:185.

58. Abbas UL, Glaubius R, Mubayi A, Hood G, Mellors JW. Thérapie antirétrovirale et prophylaxie pré-exposition : impact combiné sur la transmission du VIH et la résistance aux médicaments en Afrique du Sud. *J Infect Dis*. 2013;208(2):224–34.

59. Nichols BE, Boucher CA, van Dijk JH, Thuma PE, Nouwen JL, Baltussen R, van de Wijgert J, Sloot PM, van de Vijver DA. Rapport coût-efficacité de la prophylaxie pré-exposition (PrEP) dans la prévention des infections à VIH-1 en Zambie rurale : une étude de modélisation. *PLoS One*. 2013;8(3):e59549.

60. Vijver DAMCVD, Nichols BE, Abbas UL, Boucher CAB, Cambiano V, Eaton JW, Glaubius R, Lythgoe K, Mellors J, Phillips A, et al. La prophylaxie préexposition aura un impact limité sur la résistance aux médicaments du VIH-1 en Afrique subsaharienne : une comparaison de modèles mathématiques. *SIDA*. 2013;27(18):2943–51.

61. Dimitrov DT, Boily MC, Hallett TB, Albert J, Boucher C, Mellors JW, Pillay D, van de Vijver DA. Que savons-nous de la résistance aux médicaments due à l'utilisation de la PrEP ? Analyse de l'opinion des experts et de son influence sur l'impact projeté sur la santé publique. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158620.

62. Glaubius RL, Parikh UM, Hood G, Penrose KJ, Bendavid E, Mellors JW, Abbas UL. Déchiffrer les effets de la prophylaxie pré-exposition injectable pour la prévention combinée du virus de l'immunodéficience humaine. Ouvrir le forum *Infect Dis*. 2016;3(3):ofw125.

63. Wilson DP, Coplan PM, Wainberg MA, Blower SM. Les effets paradoxaux de l'utilisation de microbicides à base d'antirétroviraux pour contrôler les épidémies de VIH. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2008;105(28):9835–40.

64. Dimitrov DT, Masse B, Boily MC. Qui bénéficiera d'une large échelle l'introduction de microbicides vaginaux dans les pays en développement ? *Stat Commun Infect Dis*. 2010;2(1):1012.

65. Dimitrov DT, Boily MC, Baggaley RF, Masse B. Modeling the gender-specific impact des microbicides vaginaux sur la transmission du VIH. *J Théor Biol*. 2011;288:9–20.

66. Vardavas R, Blower S. L'émergence de la résistance transmise par le VIH au Botswana : "Quand le seuil de détection de l'OMS sera-t-il dépassé ?". *PLoS One*. 2007;2(1):e152.

67. Hoare A, Kerr SJ, Ruxrungtham K, Ananworanich J, Law MG, Cooper DA, Phanuphak P, Wilson DP. Le VIH caché résistant aux médicaments va émerger à l'ère de l'accès universel au traitement en Asie du Sud-Est. *PLoS One*. 2010;5(6):e10981.

68. Phillips AN, Pillay D, Garnett G, Bennett D, Vitoria M, Cambiano V, Lundgren J. Effet sur la transmission de la résistance du VIH-1 du moment de la mise en œuvre de la surveillance de la charge virale pour déterminer les passages des régimes antirétroviraux de première à deuxième ligne dans des environnements à ressources limitées. *SIDA*. 2011;25(6):843–50.

69. Pham QD, Wilson DP, Nguyen TV, Do NT, Truong LX, Nguyen LT, Zhang L. Projection de l'effet épidémiologique, du rapport coût-efficacité et de la transmission de la résistance aux médicaments contre le VIH au Vietnam associée aux stratégies de surveillance de la charge virale. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(5):1367–79.

70. Lima VD, Johnston K, Hogg RS, Levy AR, Harrigan PR, Anema A, Montaner JS. Accès élargi à une thérapie antirétrovirale hautement active : un potentiel stratégie puissante pour freiner la croissance de l'épidémie de VIH. *J Infect Dis*. 2008;198(1):59–67.

71. Lou J, Bu L, Han E, Ruan Y, Xing H, Shao Y. Modélisation des résistances primaires et secondaires aux médicaments dans le cadre de la « politique chinoise de quatre soins gratuits pour un soin ». *Int J Biomath*. 2012;5(5):1–19.

72. Sood N, Wagner Z, Jaycocks A, Drabo E, Vardavas R. Tester et traiter à Los Angeles : un modèle mathématique des effets du test et traiter pour la population d'hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes à Los Angeles Comté d'Angeles. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1789–96.

73. Cambiano V, Bertagnolio S, Jordan MR, Pillay D, Perriens JH, Venter F, Lundgren J, Phillips A. Niveaux prédits de résistance aux médicaments contre le VIH : impact potentiel de l'élargissement des critères de diagnostic, de rétention et d'éligibilité pour l'initiation du traitement antirétroviral. *SIDA*. 2014;28(SUPPL. 1):S15–23.

74. Nichols BE, Sigaloff KC, Kityo C, Hamers RL, Baltussen R, Bertagnolio S, Jordan MR, Hallett TB, Boucher CA, de Wit TF, et al. L'augmentation de l'utilisation du traitement de deuxième ligne est une approche rentable pour prévenir la propagation du VIH résistant aux médicaments : une étude de modélisation mathématique. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:19164.

75. Nichols BE, Sigaloff KC, Kityo C, Mandaliya K, Hamers RL, Bertagnolio S, Jordan MR, Boucher CA, Rinke de Wit TF, van de Vijver DA. Les infections à VIH évitées grâce à l'élargissement de l'éligibilité au traitement antirétroviral compensent le risque de résistance aux médicaments transmise : une étude de modélisation. *Sida*. 2014;28(1):73–83.

76. Iwani S, Suzuki T, Takeuchi Y. Paradoxe de la vaccination : la vaccination est-elle vraiment efficace contre les épidémies de grippe aviaire ? *PLOS One*. 2009;4(3):e4915.

77. McCaw JM, Arinaminpathy N, Hurt AC, McVernon J, AR ML. Un cadre mathématique pour estimer l'aptitude à la transmission des agents pathogènes et la taille de l'inoculum à l'aide de données provenant d'un modèle animal de mélanges compétitifs. *PLoS Comput Biol*. 2011;7(4):e1002026.

78. Regoes RR, Bonhoeffer S. Émergence du virus de la grippe résistant aux médicaments : considérations sur la dynamique des populations. *Science*. 2006;312(5772):389–91.

79. Debarre F, Bonhoeffer S, Regoes RR. L'effet de la structure de la population sur l'émergence de la résistance aux médicaments pendant les pandémies de grippe. *Interface Soc JR*. 2007;4(16):893–906.

80. Xu Y, Allen LJ, Perelson AS. Modèle stochastique d'une épidémie de grippe avec résistance aux médicaments. *J Théor Biol*. 2007;248(1):179–93.

81. McCaw JM, Wood JG, McCaw CT, McVernon J. Impact de la résistance émergente aux antiviraux sur le confinement et la propagation de la grippe : influence de l'infection subclinique et utilisation stratégique d'un stock contenant un ou deux médicaments. *PLoS One*. 2008;3(6):e2362.

82. Handel A, Longini IM Jr, Antia R. Stratégies d'intervention pour une pandémie de grippe prenant en compte les infections bactériennes secondaires. *Epidémies*. 2009;1(3):185–95.

83. Moghadas SM, Bowman CS, Rost G, Fisman DN, Wu J. Prophylaxie post-exposition pendant les épidémies pandémiques. *BMC Med*. 2009;7:73.

84. Van Den Dool C, Hak E, Bonten MJM, Wallinga J. Une évaluation basée sur un modèle des stratégies de prophylaxie à l'oseltamivir pour prévenir la grippe dans les maisons de retraite. *Urgence Infect Dis*. 2009;15(10):1547–55.

85. Dafilis MP, Moss R, McVernon J, McCaw J. Moteurs et conséquences de l'émergence de souches antivirales résistantes à la grippe dans une réponse à une pandémie à capacité limitée. *Epidémies*. 2012;4(4):219–26.

86. Moghada SM. Gestion de la pharmacorésistance dans la population : la grippe comme étude de cas. *Proc Biol Sci*. 2008;275(1639):1163–9.

87. Moghadas SM, Bowman CS, Rost G, Wu J. Émergence à l'échelle de la population de la résistance aux antiviraux pendant la grippe pandémique. *PLoS One*. 2008;3(3):e1839.

88. Alexandre ME, Dietrich SM, Hua Y, Moghadas SM. Une évaluation comparative des stratégies de modélisation de l'effet du traitement et des interactions avec l'hôte sur la propagation de la résistance aux médicaments. *J Théor Biol*. 2009;259(2):253–63.

89. Arino J, Bowman CS, Moghadas SM. Résistance aux antiviraux pendant la pandémie grippe : implications pour le stockage et la consommation de médicaments. *BMC Infect Dis*. 2009;9:8.

90. Shim E, Chapman GB, Galvani AP. Prise de décision concernant les antiviraux Intervention lors d'une pandémie de grippe. *Med Decis Mak*. 2010;30(4):E64–81.

91. Patterson-Lomba O, Althouse BM, Goerg GM, Hebert-Dufresne L. Optimisation des régimes de traitement pour entraver la résistance antivirale dans la grippe à travers des échelles de temps. *PLoS One*. 2013;8(3):e59529.

92. Alexander ME, Bowman CS, Feng Z, Gardam M, Moghadas SM, Rost G, Wu J, Yan P. Émergence de la résistance aux médicaments : implications pour le contrôle antiviral de la grippe pandémique. *Proc Biol Sci*. 2007;274(1619):1675–84.

93. Jaberí-Douraki M, Heffernan JM, Wu J, Moghadas SM. Traitement optimal profil pendant une épidémie de grippe. Équations différentielles et systèmes dynamiques. 2013;21(3):237–52.

94. Jaberí-Douraki M, Moghadas SM. Optimalité d'un profil de traitement dépendant du temps pendant une épidémie. *J. Biol Dyn*. 2013;7:133–47.

95. Hansen J, Day T. Coinfection et évolution de la résistance aux médicaments. *J Evol Biol.* 2014;27(12):2595–604.

96. Laxminarayan R, Over M, Smith DL. Est-ce qu'une subvention globale de nouveaux antipaludiques retardent l'émergence de résistances et sauvent des vies ? *Aff. Santé* 2006;25(2):325–36.

97. Maude RJ, Pontavornpinyo W, Saralamba S, Aguas R, Yeung S, Dondorp AM, Day NP, White NJ, White LJ. Le dernier homme debout est le plus résistant : éliminer le paludisme résistant à l'artémisinine au Cambodge. *Malar J.* 2009;8:31.

98. Maude RJ, Socheat D, Nguon C, Saroth P, Dara P, Li G, Song J, Yeung S, Dondorp AM, Day NP, et al. Optimisation des stratégies d'élimination du paludisme à Plasmodium falciparum au Cambodge : primaquine, administration massive de médicaments et résistance à l'artémisinine. *PLoS One.* 2012;7(5):e37166.

99. Maude RJ, Nguon C, Dondorp AM, White LJ, White NJ. La diminution retours de l'atovaquone-proguanil pour l'élimination du paludisme à Plasmodium falciparum : modélisation de l'administration et du traitement de masse de médicaments. *Malar J.* 2014; 13:380.

100. Alexander N, Sutherland C, Roper C, Cissé B, Schellenberg D. Modélisation de l'impact du traitement préventif intermittent du paludisme sur la pression de sélection pour la résistance aux médicaments. *Malar J.* 2007;6:9.

101. Gingras G, Guertin MH, Laprise JF, Drolet M, Brisson M. Mathématiques modélisation de la dynamique de transmission de l'infection à Clostridium difficile et de la colonisation en milieu de soins : une revue systématique. *PLoS One.* 2016 ; 11(9):e0163880.

102. Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK, Parsonnet J. Un modèle de transmission dynamique pour prédire les tendances de Helicobacter pylori et des maladies associées aux États-Unis. *Urgence Infect Dis.* 2000;6(3):228–37.

103. Coen PG, Heath PT, Barbour ML, Garnett GP. Modèles mathématiques d'Haemophilus influenzae de type b. *Épidémiol Infect.* 1998;120(3):281–95.

104. Panackal AA. Optimisation du confinement et du contrôle de la fongémie à Candida parapsilosis chez les nouveau-nés en situation d'éclosion à l'aide d'une approche de modélisation mathématique. *J Mycol.* 2013;2013:11.

105. Anstey NM, Russell B, Yeo TW, Price RN. La physiopathologie du paludisme à vivax. *Tendances Parasitol.* 2009;25(5):220–7.

106. Baird JK. Preuve et implications de la mortalité associée au paludisme aigu à Plasmodium vivax. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):36–57.

107. Price RN, von Seidlein L, Valecha N, Nosten F, Baird JK, White NJ. Mondial étendue de Plasmodium vivax résistant à la chloroquine : une revue systématique et une méta-analyse. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):982–91.

108. Witvrouw M, Pannecouque C, Switzer WM, Folks TM, De Clercq E, Heneine W. Susceptibilité du VIH-2, du SIV et du SHIV à divers composés anti-VIH-1 : implications pour le traitement et la prophylaxie post-exposition. *Antivir Ther.* 2004 ; 9(1):57–65.

109. Boyer PL, Clark PK, Hughes SH. Transcriptases inverses du VIH-1 et du VIH-2 : différents mécanismes de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. *J Virol.* 2012;86(10):5885–94.

110. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Épidémiologie moléculaire du VIH-2. *Infecter Genet Evol.* 2016;46:233–40.

111. Morrill HJ, Caffrey AR, Jump RL, Dosa D, LaPlante KL. Antimicrobien l'intendance dans les établissements de soins de longue durée : un appel à l'action. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(2):183e181–16.

112. Augustin S, Bonomo RA. Faire le point sur les infections et les antibiotiques résistance chez les personnes âgées et les établissements de soins de longue durée : une enquête sur les défis actuels et à venir. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2011;1(3):190–7. 113. van Buul LW, van der Steen JT, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RT, van Benthem BH, Natsch S, Hertogh CM. Utilisation et résistance aux antibiotiques dans les établissements de soins de longue durée. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(6):568e561–13.

114. Cabello FC, Godfrey HP, Buschmann AH, Dolz HJ. L'aquaculture encore une autre passerelle environnementale vers le développement et la mondialisation de la résistance aux antimicrobiens. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):e127–33.

115. Watts JEM, Schreier HJ, Lanska L, Hale MS. La marée montante des antimicrobiens résistance en aquaculture : sources, puits et solutions. *Mar Drogues.* 2017;15(6):E158.

116. Kristiansson E, Fick J, Janzon A, Grabic R, Rutgersson C, Weijdegard B, Soderstrom H, Larsson DG. Le pyroséquençage de sédiments fluviaux contaminés par des antibiotiques révèle des niveaux élevés d'éléments de résistance et de transfert de gènes. *PLoS One.* 2011;6(2):e17038.

117. Pruden A, Arabi M, Storteboom HN. Corrélation entre les activités humaines en amont et les gènes riverains de résistance aux antibiotiques. *Environ Sci Technol.* 2012 ; 46(21):11541–9.

118. Hocquet D, Muller A, Bertrand X. Ce qui se passe à l'hôpital ne reste pas à l'hôpital : bactéries résistantes aux antibiotiques dans les réseaux d'assainissement des hôpitaux. *J Hosp Infect.* 2016;93(4):395–402.

119. Caminade C, KM MI, Jones AE. Impact des changements climatiques récents et futurs sur les maladies à transmission vectorielle. *Ann NY Acad Sci.* 2018;1436(1):157–173.

120. MacFadden DR, McGough SF, Fisman D, Santillana M, Brownstein JS. La résistance aux antibiotiques augmente avec la température locale. *Nat Clim Chang.* 2018;8(6):510–4.

121. Holloway K, Mathai E, Gray A. Community-Based Surveillance of Antimicrobial U, Resistance in Resource-Constrained Settings Project G. Surveillance of antimicrobial resistance in resource-restrained settings - experience from five pilot projects. *Tropical Med Int Santé.* 2011;16(3):368–74.

122. Ayukekbong JA, Ntemgwa M, Atabe AN. La menace de la résistance aux antimicrobiens dans les pays en développement : causes et stratégies de contrôle. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2017;6:47.

123. Funk S, Salathe M, Jansen VA. Modélisation de l'influence du comportement humain sur la propagation des maladies infectieuses : une revue. *Interface Soc JR.* 2010;7(50):1247–56.

124. Oraby T, Thampi V, Bauch CT. L'influence des normes sociales sur la dynamique du comportement vaccinal pour les maladies infectieuses pédiatriques. *Proc Biol Sci.* 2014;281(1780):20133172.

125. Funk S, Bansal S, Bauch CT, Eames KT, Edmunds WJ, Galvani AP, Klepac P. Neuf défis pour intégrer la dynamique du comportement dans les modèles de maladies infectieuses. *Épidémies.* 2015;10:21–5.

126. Berendonk TU, Manaia CM, Merlin C, Fatta-Kassinos D, Cytryn E, Walsh F, Burgmann H, Sorum H, Norstrom M, Pons MN, et al. Lutter contre la résistance aux antibiotiques : le cadre environnemental. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):310–7.

127. Fernandez J, Guerra B, Rodicio MR. Résistance aux carbapénèmes en non typhoïde Salmonella enterica Sérovars humains, animaux et alimentaires. *Vet Sci.* 2018;5(2):E40.

128. Vossenkuhl B, Brandt J, Fetsch A, Kasbohrer A, Kraushaar B, Alt K, Tenhagen BA. La comparaison des types de spa, des types de SCCmec et des profils de résistance antimicrobienne du SARM isolé des dindes à la ferme, à l'abattoir et de la viande au détail indique une transmission tout au long de la chaîne de production. *PLoS One.* 2014;9(5):e96308.

129. Jobbins SE, Alexander KA. D'où ils viennent - Escherichia Coli résistant aux antibiotiques dans la faune africaine. *J Wildl Dis.* 2015;51(4):811–20.

130. Bonnedahl J, Jarhult JD. Résistance aux antibiotiques chez les oiseaux sauvages. *Ups J Med Sci.* 2014;119(2):113–6.

131. Baggaley RF, Powers KA, Boily MC. Que nous disent les modèles mathématiques sur l'émergence et la propagation du VIH résistant aux médicaments ? *Curr Opin VIH SIDA.* 2011;6(2):131–40.

132. Antia R, Regoes RR, Koella JC, Bergstrom CT. Le rôle de l'évolution dans l'émergence des maladies infectieuses. *Nature.* 2003;426(6967):658–61.

133. Gog JR, Pellis L, Wood JL, McLean AR, Arinaminpathy N, Lloyd-Smith JO. Sept défis dans la modélisation de la dynamique des agents pathogènes au sein de l'hôte et à travers les échelles. *Épidémies.* 2015;10:45–8.

134. Patyk K, Caraguel C, Kristensen C, Forde-folle K. Lexique des termes de modélisation de la propagation des maladies. *Rev Sci Tech.* 2011;30(2):547–54.

135. Mishra S, Fisman DN, Boily MC. L'ABC des termes utilisés dans les modèles mathématiques des maladies infectieuses. *J Epidemiol Community Health.* 2011;65(1):87–94.

136. Grimm V, Berger U, DeAngelis DL, Polhill JG, Giske J, Railsback SF. Le protocole ODD : bilan et première mise à jour. *Modèle Écol.* 2010;221:2760–8.

137. Lim YW, Steinhoff M, Girosi F, Holtzman D, Campbell H, Boer R, Black R, Mulholland K. Réduire le fardeau mondial des infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez les enfants : la contribution des nouveaux diagnostics. *Nature.* 2006;444(Suppl 1):9–18.

138. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Traitement antibiotique de la gastro-entérite aiguë chez les enfants. *F1000Rés.* 2018;7:193.

139. Hurford A, Morris AM, Fisman DN, Wu J. Lier la prescription d'antimicrobiens à la résistance aux antimicrobiens en US1 : avant et après un programme de gestion des antimicrobiens. *Épidémies.* 2012;4(4):203–10.

140. Talaminos A, Lopez-Cerero L, Calvillo J, Pascual A, Roa LM, Rodriguez-Bano J. Modélisation de l'épidémiologie d'Escherichia coli ST131 et de l'impact des interventions sur la communauté et les centres de santé. *Épidémiol Infect.* 2016;144(9):1974–82.

141. Pelat C, Kardas-Sloma L, Birgand G, Ruppe E, Schwarzwinger M, Andreumont A, Lucet JC, Yazdanpanah Y. Hygiène des mains, cohorte ou restriction antibiotique pour contrôler les épidémies d'entérobactéries multirésistantes. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(3):272–80.

142. D'Agata EMC, Horn MA, Ruan S, Webb GF, Wares JR. Efficacité des interventions de contrôle des infections pour réduire la propagation des organismes multirésistants en milieu hospitalier. *PLoS One.* 2012;7(2):e30170.

143. Park AW, Haven J, Kaplan R, Gandon S. Refugia et l'épidémiologie évolutive de la résistance aux médicaments. *Biol Lett.* 2015;11(11):20150783.

144. Laurenson YCSM, Kahn LP, Bishop SC, Kyriazakis I. Quel est le meilleur trait phénotypique à utiliser dans une stratégie de traitement sélectif ciblé pour les agneaux en croissance dans les climats tempérés ? *Vétérinaire Parasitol.* 2016 ; 226 : 174–88.

145. Leathworth DM, Waghorn TS, Miller CM, Candy PM, Oliver AM. Gérer la résistance aux anthelminthiques - utiliser une combinaison d'anthelminthiques et laisser certains agneaux non traités pour ralentir le développement de la résistance à l'ivermectine. *Vétérinaire Parasitol.* 2012;187(1–2):285–94.

146. Verelst F, Willem L, Beutels P. Modèles de changement comportemental pour la transmission des maladies infectieuses : une revue systématique (2010-2015). *Interface Soc JR.* 2016;13(125):20160820.

147. Lipsitch M, Sibre GR. Comment les vaccins peuvent-ils contribuer à résoudre le problème de la résistance aux antimicrobiens ? *MBio.* 2016;7(3):e00428–16.

148. Ginsburg AS, Klugman KP. Vaccination pour réduire la résistance aux antimicrobiens. *Lancet Glob Santé.* 2017;5(12):e1176–7.

149. Jansen KU, Kirsch C, Anderson AS. Le rôle des vaccins dans la prévention de la résistance bactérienne aux antimicrobiens. *Nat Med.* 2018;24(1):10–9.

150. Bansal S, Chowell G, Simonsen L, Vespignani A, Viboud C. Big data pour la surveillance et la modélisation des maladies infectieuses. *J Infect Dis.* 2016;214(suppl. 4):S375–9.

151. Worby CJ, Chang HH, Hanage WP, Lipsitch M. La distribution des distances génétiques par paires : un outil pour étudier la transmission des maladies. *La génétique.* 2014;198(4):1395–404.

152. Brock AR, Gibbs CA, Ross JV, Esterman A. L'impact de l'utilisation d'antipaludiques sur l'émergence et la transmission de la résistance à *Plasmodium falciparum* : un examen de la portée des modèles mathématiques. *Trop Med Infect Dis.* 2017;2(4):54.

153. Cohen T, Dye C, Colijn C, Williams B, Murray M. Modèles mathématiques de l'épidémiologie et du contrôle de la tuberculose résistante aux médicaments. *Expert Rev Respir Med.* 2009 ; 3(1):67–79.

154. Wu JT, Cowling BJ. L'utilisation de modèles mathématiques pour éclairer la préparation et la réponse à une pandémie de grippe. *Exp Biol Med (Maywood).* 2011 ; 236(8):955–61.

155. Caudill L, Wares JR. Le rôle de la modélisation mathématique dans la conception et l'évaluation des programmes de gestion des antimicrobiens. *Curr Treat Options Inf Dis.* 2016;8(2):124–38.

156. DalBen MF, Teixeira Mendes E, Moura ML, Abdel Rahman D, Peixoto D, Alves Dos Santos S, Barcelos de Figueiredo W, Vitale Mendes P, Utino Taniguchi L, Bezerra Coutinho FA, et al. Une stratégie basée sur un modèle pour contrôler la propagation des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes : simuler et mettre en œuvre. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(11):1315–22.

157. Domenech de Cellès M, Zahar JR, Abadie V, Guillemot D. Limites du patient mesures d'isolement pour contrôler les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu : analyse basée sur un modèle de données cliniques dans un service de pédiatrie. *BMC Infect Dis.* 2013;13:187.

158. Ballarin A, Posteraro B, Demartis G, Gervasi S, Panzarella F, Torelli R, Paroni Sterbini F, Morandotti G, Posteraro P, Ricciardi W, et al. Prévoir les infections ESKAPE grâce à un algorithme auto-adaptatif variant dans le temps en utilisant des données de surveillance en laboratoire. *BMC Infect Dis.* 2014;14:634.

159. Wang X, Chen Y, Zhao W, Wang Y, Song Q, Liu H, Zhao J, Han X, Hu X, Grundmann H, et al. Un modèle mathématique basé sur les données de la transmission d'*Acinetobacter baumannii* multirésistant aux médicaments dans une unité de soins intensifs. *Sci Rep.* 2015;5:9478.

160. Doan TN, Kong DCM, Marshall C, Kirkpatrick CMJ, McBryde ES. Modélisation de l'impact des interventions contre la transmission d'*Acinetobacter baumannii* dans les unités de soins intensifs. *Virulence.* 2016;7(2):141–52.

161. Fresnadillo-Martinez MJ, Garcia-Merino E, Garcia-Sanchez E, Martin-del Rey A, Rodriguez-Encinas A, Rodriguez-Sanchez G, Garcia-Sanchez JE. Prévention d'une épidémie d'*Acinetobacter baumannii* dans les unités de soins intensifs : étude de l'efficacité de différentes méthodes mathématiques. *Revista Española de Quimioterapia.* 2015;28(1):10–20.

162. Handel A, Regoes RR, Antia R. Le rôle des mutations compensatoires dans l'émergence de la résistance aux médicaments. *PLoS Comput Biol.* 2006;2(10):e137.

163. Chan CH, McCabe CJ, Fisman DN. Groupes de base, résistance aux antimicrobiens et rebond de la gonorrhée en Amérique du Nord. *Sex Transm Infect.* 2012 ; 88(3) : 200–4.

164. Hui BB, Ryder N, Su JY, Ward J, Chen MY, Donovan B, Fairley CK, Guy RJ, Lahra MM, Law MG, et al. Explorer les avantages des tests moléculaires pour la surveillance de la résistance aux antibiotiques de la gonorrhée dans les régions éloignées. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133202.

165. Trecker MA, Hogan DJ, Waldner CL, Dillon JA, Osgood ND. modifié Le modèle de simulation ne prédit pas de rebond de la prévalence de la gonorrhée lorsque les groupes principaux sont traités en présence d'une résistance aux antimicrobiens. *Sex Transm Infect.* 2015;91(4):300–2.

166. Xiridou M, Soetens LC, Koedijk FD, MA VANDERS, Wallinga J. Mesures de santé publique pour contrôler la propagation de la résistance aux antimicrobiens chez *Neisseria gonorrhoeae* chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. *Épidémiol Infect.* 2015;143(8):1575–84.

167. Fingerhuth SM, Bonhoeffer S, Low N, Althaus CL. Résistant aux antibiotiques *Neisseria gonorrhoeae* se propage plus rapidement avec plus de traitement, pas plus de partenaires sexuels. *PLoS Pathog.* 2016;12(5):e1005611.

168. Bootsma MCJ, Diekmann O, Bonten MJM. Contrôler *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline : quantifier les effets des interventions et des tests de diagnostic rapide. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2006;103(14):5620–5.

169. McBryde ES, Pettitt AN, McElwain DL. Un modèle mathématique stochastique de transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans une unité de soins intensifs : prédire l'impact des interventions. *J Théor Biol.* 2007;245(3):470–81.

170. Pettitt AN, Forrester ML, Gibson GJ. Inférence bayésienne des maladies infectieuses nosocomiales et des mesures de contrôle compte tenu des données de surveillance imparfaites. *Biostatistique.* 2007;8(2):383–401.

171. Robotham JV, Jenkins DR, Medley GF. Stratégies de dépistage dans la surveillance et le contrôle du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). *Épidémiol Infect.* 2007;135(2):328–42.

172. Drovandi CC, Pettitt AN. Modèles de processus de Markov multivariés pour la transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans un service hospitalier. *Biométrie.* 2008;64(3):851–9.

173. Allen BD, Perla RJ. Une prévision à long terme de la charge quotidienne de SARM en utilisant la logistique la modélisation. *Clin Lab Sci.* 2009;22(1):26–9.

174. Beggs CB, Shepherd SJ, Kerr KG. Quel est l'impact du comportement d'hygiène des mains des travailleurs de la santé sur la transmission du SARM entre les patients ? : une analyse à l'aide d'un modèle de Monte Carlo. *BMC Infect Dis.* 2009;9:64.

175. D'Agata EM, Webb GF, Horn MA, Moellering RC Jr, Ruan S. Modeling the invasion de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine communautaire dans les hôpitaux. *Clin Infect Dis.* 2009;48(3):274–84.

176. Skov RL, Jensen KS. Résistant à la méthicilline d'origine communautaire *Staphylococcus aureus* comme cause d'infections nosocomiales. *J Hosp Infect.* 2009;73(4):364–70.

177. Barnes S, Golden B, Wasil E. Réduction de la transmission du SARM à l'aide d'un agent modélisation et simulation basées. *INFORME J Comput.* 2010;22(4):635–46.

178. Donker T, Wallinga J, Grundmann H. Schémas d'orientation des patients et propagation des infections nosocomiales par le biais des réseaux nationaux de soins de santé. *PLoS Comput Biol.* 2010;6(3):e1000715.

179. Friedman A, Ziyadi N, Boushaba K. Un modèle de résistance aux médicaments avec infection par les agents de santé. *Math Biosci Ing.* 2010;7(4):779–92.

180. Lee BY, Bailey RR, Smith KJ, Muder RR, Strotmeyer ES, Lewis GJ, Utberg PJ, Song Y, Harrison LH. Surveillance universelle du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) pour les adultes à l'admission à l'hôpital : un modèle économique et une analyse. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(6):598–606.

181. Barnes SL, Harris AD, Golden BL, Wasil EA, Furuno JP. Cotisation de déplacement des patients entre les établissements vers les niveaux de prévalence globaux de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(11):1073–8.

182. Bootsma MC, Wassenberg MW, Trapman P, Bonten MJ. Le nosocomial taux de transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline ST398 associé aux animaux. *Interface Soc JR.* 2011;8(57):578–84.

183. Christopher S, Verghis RM, Antonisamy B, Sowmyanarayanan TV, Brahmathan KN, Kang G, Cooper BS. Dynamique de transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans une unité de soins intensifs médicaux en Inde. *PLoS One.* 2011;6(7):e20604.

184. Kouyos RD, Abelzur Wiesch P, Bonhoeffer S. Le changement informé diminue fortement la prévalence de la résistance aux antibiotiques dans les services hospitaliers. *PLoS Comput Biol.* 2011;7(3):e1001094.

185. Lee BY, McGlone SM, Wong KF, Yilmaz SL, Avery TR, Song Y, Christie R, Eubank S, Brown ST, Epstein JM, et al. Modélisation de la propagation des épidémies de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) dans les hôpitaux du comté d'Orange, en Californie. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011;32(6):562–72.

186. Lee BY, Song Y, McGlone SM, Bailey RR, Feura JM, Tai JH, Lewis GJ, Wiringa AE, Smith KJ, Muder RR, et al. La valeur économique du dépistage des patients hémodialysés pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline aux États-Unis. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(11):1717–26.

187. Milazzo L, Bown JL, Eberst A, Phillips G, Crawford JW. Modélisation des soins de santé infections associées : une étude sur la dynamique de transmission des agents pathogènes en utilisant une approche individuelle. *Méthodes de calcul Prog Biomed.* 2011;104(2):260–5.

188. Chamchod F, Ruan S. Modélisation de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans les hôpitaux : dynamique de transmission, utilisation d'antibiotiques et son histoire. *Modèle Theor Biol Med.* 2012;9:25.

189. Chamchod F, Ruan S. Modélisation de la propagation du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans les maisons de retraite pour personnes âgées. *PLoS One.* 2012;7(1):e29757.

190. Gurieva T, Bootsma MC, Bonten MJ. Initiative réussie des Anciens Combattants pour prévenir les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline revisitée. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1618–20.

191. Gurieva TV, Bootsma MC, Bonten MJ. Décolonisation des patients et de la santé soignants pour contrôler la propagation nosocomiale de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline: une étude de simulation. *BMC Infect Dis.* 2012;12:302.

192. Hall IM, Barrass I, Leach S, Pittet D, Hugonnet S. Dynamique de transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans une unité de soins intensifs médicaux. *Interface Soc JR.* 2012;9(75):2639–52.

193. Nielsen KL, Pedersen TM, Udekwi KI, Petersen A, Skov RL, Hansen LH, Hughes D, Frimodt-Møller N. Coût de la condition physique : une explication bactériologique de la disparition de la première épidémie internationale de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(6):1325–32.

194. Tekle YI, Nielsen KM, Liu J, Pettigrew MM, Meyers LA, Galvani AP, Townsend JP. Contrôler la résistance aux antimicrobiens grâce au remplacement ciblé des souches induit par les vaccins. *PLoS One.* 2012;7(12):e50688.

195. Wang X, Xiao Y, Wang J, Lu X. Un modèle mathématique des effets de contamination environnementale et présence de volontaires sur les infections hospitalières en Chine. *J Théor Biol.* 2012 ;293 : 161–73.

196. Deeny SR, Cooper BS, Cookson B, Hopkins S, Robotham JV. Dépistage et décolonisation ciblés versus universels pour réduire les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline associées aux soins de santé. *J Hosp Infect.* 2013 ; 85(1):33–44.

197. Gurieva T, Bootsma MC, Bonten MJ. Coût et effets de différentes stratégies de dépistage à l'admission pour contrôler la propagation du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. *PLoS Comput Biol.* 2013;9(2):e1002874.

198. Kardas-Sloma L, Boelle PY, Opatowski L, Guillemot D, Temime L. Les campagnes de réduction des antibiotiques ne diminuent pas nécessairement la résistance bactérienne : l'exemple du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. *Agents antimicrobiens Chemother.* 2013;57(9):4410–6.

199. Kong F, Paterson DL, Whitby M, Coory M, AC C. A hierarchical spatial approche de modélisation pour étudier la transmission du SARM dans un hôpital tertiaire. *BMC Infect Dis.* 2013;13:449.

200. Lee BY, Bartsch SM, Wong KF, Singh A, Avery TR, Kim DS, Brown ST, Murphy CR, Yilmaz SL, Potter MA, et al. L'importance des maisons de retraite dans la propagation du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) parmi les hôpitaux. *Soins médicaux.* 2013;51(3):205–15.

201. Lee BY, Singh A, Bartsch SM, Wong KF, Kim DS, Avery TR, Brown ST, Murphy CR, Yilmaz SL, Huang SS. L'impact régional potentiel de l'utilisation de la précaution contre les contacts dans les maisons de retraite pour contrôler *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(2):151–60.

202. Lee BY, Yilmaz SL, Wong KF, Bartsch SM, Eubank S, Song Y, Avery TR, Christie R, Brown ST, Epstein JM, et al. Modélisation de la propagation régionale et du contrôle des entérocoques résistants à la vancomycine. *Am J Infect Control.* 2013;41(8):668–73.

203. Moxnes JF, de Blasio BF, Leegaard TM, AEF M. Résistant à la méthicilline *Staphylococcus aureus* (MRSA) est en augmentation en Norvège : analyse de séries chronologiques de cas signalés de SARM et de *S. aureus* sensible à la méthicilline, 1997-2010. *PLoS One.* 2013;8(8):e70499.

204. Pilpat N, Spicknall IH, Koopman JS, Eisenberg JNS. La dynamique de l'exposition à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans un modèle hospitalier et le potentiel d'intervention environnementale. *BMC Infect Dis.* 2013;13:11.

205. Wang X, Panchanathan S, Chowell G. Un modèle mathématique basé sur les données de la transmission de CA-MRSA parmi les groupes d'âge : évaluation de l'effet des interventions de contrôle. *PLoS Comput Biol.* 2013;9(11):e1003328.

206. Worby CJ, Jeyaratnam D, Robotham JV, Kypraios T, O'Neill PD, De Angelis D, French G, Cooper BS. Estimation de l'efficacité des mesures d'isolement et de décolonisation pour réduire la transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans les services généraux des hôpitaux. *Suis J Epidemiol.* 2013;177(11):1306–13.

207. Deeny SR, Worby CJ, Tosas August O, Cooper BS, Edgeworth J, Cookson B, Robotham JV. Impact de la résistance à la mupirocine sur la transmission et le contrôle du SARM associé aux soins de santé. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(12):3366–78.

208. Gidengil CA, Gay C, Huang SS, Platt R, Yokoe D, Lee GM. Rapport coût-efficacité des stratégies de prévention de la transmission et de l'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans une unité de soins intensifs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(1):17–27.

209. Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. Stratégies de prévention du staphylocoque doré résistant à la méthicilline en USI : une analyse de décision clinique. *Crit Care Med.* 2015;43(2):382–393.

210. Aouf FB. Contrôle optimal de la transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline en milieu hospitalier. *Modèle mathématique d'application.* 2016;40(7–8):4822–43.

211. Berk Z, Laurenson Y, Forbes AB, Kyriazakis I. Modélisation des conséquences des stratégies de traitement sélectif ciblé sur les performances et l'émergence de la résistance aux anthelminthiques chez les vaches au pâturage. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist.* 2016;6(3):258–71.

212. Ding W, Webb GF. Contrôle optimal appliqué au *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine communautaire dans les hôpitaux. *J. Biol Dyn.* 2016;12:1–14.

213. Hetem DJ, Bootsma MCJ, Bonten MJM, Weinstein RA. Prévention des infections du site opératoire : décontamination à la mupirocine basée sur le dépistage préopératoire des porteurs de *Staphylococcus aureus* ou décontamination universelle ? *Clin Infect Dis.* 2016;62(5):631–6.

214. López-García M. Descripteurs stochastiques dans un modèle épidémique SIR pour individus hétérogènes dans de petits réseaux. *Math Biosci.* 2016;271:42–61.

215. Robotham JV, Deeny SR, Fuller C, Hopkins S, Cookson B, Stone S. Coût efficacité du dépistage national obligatoire de toutes les admissions dans les hôpitaux du National Health Service anglais pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline: une étude de modélisation mathématique. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):348–56.

216. Hetem DJ, Westh H, Boye K, Jarlov JO, Bonten MJ, Bootsma MC. Transmission nosocomiale de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline d'origine communautaire dans les hôpitaux danois. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(7):1775–80.

217. Kajita E, Okano JT, Bodine EN, Layne SP, Blower S. Modélisation d'une épidémie d'un agent pathogène émergent. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(9):700–9.

218. Wang X, Xiao Y, Wang J, Lu X. Dynamique des maladies stochastiques d'un hôpital modèle d'infection. *Math Biosci.* 2013;241(1):115–24.

219. Kardas-Sloma L, Boelle PY, Opatowski L, Brun-Buisson C, Guillemot D, Temime L. Impact des schémas d'exposition aux antibiotiques sur la sélection de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline associé à la communauté en milieu hospitalier. *Agents antimicrobiens Chemother.* 2011;55(10):4888–95.

220. Cooper BS, Kypraios T, Batra R, Wyncoll D, Tosas O, Edgeworth JD. Quantification des nombres de reproduction spécifiques au type pour les agents pathogènes nosocomiaux : preuves d'une transmission accrue d'un clone de SARM de type 239 à séquence asiatique. *PLoS Comput Biol.* 2012;8(4):e1002454.

221. Batina NG, Cernich CJ, Anderson DF, Döpfer D. Identifier les conditions de élimination et potentiel épidémique de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline dans les Ehpad. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016;5:32.

222. McBryde ES, McElwain DLS. Un modèle mathématique étudiant l'impact d'un réservoir environnemental sur la prévalence et le contrôle des entérocoques résistants à la vancomycine. *J Infect Dis.* 2006;193(10):1473–4.

223. Cooper BS, Medley GF, Bradley SJ, Scott GM. Une méthode de données augmentées pour l'analyse des données d'infection nosocomiale. *Suis J Epidemiol.* 2008;168(5): 548–57.

224. Wolkewitz M, Dettenkofer M, Bertz H, Schumacher M, Huebner J. modélisation épidémique avec les données hospitalières sur les épidémies. *Stat Med.* 2008;27(30):6522–31.

225. Ortiz AR, Banks HT, Castillo-Chavez C, Chowell G, Wang X. Une méthodologie déterministe pour l'estimation des paramètres dans les modèles de chaînes de Markov dynamiques. *J Biol Syst.* 2011;19(1):71–100.

226. Yahdi M, Abdelmageed S, Lowden J, Tannenbaum L. Modèle de colonisation-infection par les entérocoques résistants à la vancomycine : impacts des paramètres et risques d'épidémie. *J. Biol Dyn.* 2012;6:645–62.

227. Lowden J, Miller Neilan R, Yahdi M. Contrôle optimal des entérocoques résistants à la vancomycine à l'aide de soins préventifs et de traitement des infections. *Math Biosci.* 2014;249(1):8–17.

228. Grima DT, Webb GF, D'Agata EM. Modèle mathématique de l'impact d'un traitement non antibiotique de *Clostridium difficile* sur la prévalence endémique des entérocoques résistants à la vancomycine en milieu hospitalier. *Comput Math Methods Med.* 2012;2012:605861. 229. van Bunnik BA, Ssematimba A, Hagenaars TJ, Nodelijk G, Haverkate MR, Bonten MJ, Hayden MK, Weinstein RA, Bootsma MC, De Jong MC. De petites distances peuvent tenir les bactéries à distance pendant des jours. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2014; 111(9):3556–60.

230. Singer RS, Cox LA Jr, Dickson JS, Hurd HS, Phillips I, Miller GY. Modélisation de la relation entre la santé des animaux destinés à l'alimentation et les maladies humaines d'origine alimentaire. *Préc Vet Med.* 2007;79(2–4):186–203.

231. Hald T, Lo Fo Wong DM, Aarestrup FM. L'attribution des infections humaines par des bactéries *Salmonella* résistantes aux antimicrobiens au Danemark à des sources d'origine animale. *Pathog d'origine alimentaire Dis.* 2007;4(3):313–26.

232. Pitzer VE, Feasey NA, Msefula C, Mallewa J, Kennedy N, Dube Q, Denis B, Gordon MA, Heyderman RS. Modélisation mathématique pour évaluer les moteurs de l'émergence récente de la fièvre typhoïde à Blantyre, au Malawi. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl 4):S251–8.

233. Maher MC, Almayehu W, Lakew T, Gaynor BD, Haug S, Cevallos V, Keenan JD, Lietman TM, Porco TC. Le coût de remise en forme de la résistance aux antibiotiques chez *Streptococcus pneumoniae*: aperçu du terrain. *PLoS One.* 2012;7(1):e29407.

234. Geli P, Rolhagme P, Almeida J, Ekdahl K. Modélisation de la résistance des pneumocoques à la pénicilline dans le sud de la Suède à l'aide de réseaux de neurones artificiels. *Résistance microbienne aux médicaments.* 2006;12(3):149–57.

235. Wang YC, Lipsitch M. Mise à niveau de l'utilisation des antibiotiques au sein d'une classe : compromis entre la résistance et le succès du traitement. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2006; 103(25):9655–60.
236. Opatowski L, Mandel J, Varon E, Boelle PY, Temime L, Guillemot D. Impact de la dose d'antibiotique sur la sélection de la résistance dans la communauté : un modèle mathématique de la dynamique des bêta-lactamines et de *Streptococcus pneumoniae*. *Agents antimicrobiens Chemother*. 2010;54(6):2330–7.
237. Domenech de Celles M, Opatowski L, Salomon J, Varon E, Carbon C, Boelle PY, Guillemot D. L'épidémiologie intrinsèque de *Streptococcus pneumoniae* dépend du sérotype de la souche et du schéma de sensibilité aux antibiotiques. *Agents antimicrobiens Chemother*. 2011;55(11):5255–61.
238. Opatowski L, Varon E, Dupont C, Temime L, van der Werf S, Gutmann L, Boelle PY, Watier L, Guillemot D. Évaluer l'association de la méningite à pneumocoque avec les infections respiratoires virales et les antibiotiques : aperçus des modèles statistiques et mathématiques. *Proc Biol Sci*. 2013;280(1764):20130519.
239. Boëlle PY, Thomas G. Résistance aux antibiotiques : théorèmes limites pour un modèle SIS stochastique structuré par niveau de résistance. *J Math Biol*. 2016 ; 73(6–7):1353–78.
240. Gao D, Lietman TM, Porco TC. La résistance aux antibiotiques comme dommage collatéral : la tragédie des biens communs dans un contexte à deux maladies. *Math Biosci*. 2015 ;263 : 121–32.
241. Stelling J, Yih WK, Galas M, Kulldorff M, Pichel M, Terragno R, Tuduri E, Espetxe S, Binsztein N, O'Brien TF, et al. Utilisation automatisée de WHONET et SaTScan pour détecter les épidémies de *Shigella* spp. utilisant des phénotypes de résistance aux antimicrobiens. *Épidémiol Infect*. 2010;138(6):873–83.
242. Resch SC, Salomon JA, Murray M, Weinstein MC. Rapport coût-efficacité du traitement de la tuberculose multirésistante. *PLoS Med*. 2006;3(7):1048–57.
243. Rodrigues P, Gomes MG, Rebelo C. Drug resistance in tuberculosis—a reinfection model. *Théor Popul Biol*. 2007;71(2):196–212.
244. Basu S, Orenstein E, Galvani AP. L'influence théorique de l'immunité entre groupes de souches sur la progression des épidémies de tuberculose pharmacorésistante. *J Infect Dis*. 2008;198(10):1502–13.
245. Cohen T, Colijn C, Finklea B, Wright A, Zignol M, Pym A, Murray M. Are les estimations basées sur des enquêtes du fardeau de la tuberculose résistante aux médicaments sont-elles trop faibles ? Aperçu d'une étude de simulation. *PLoS One*. 2008;3(6):e2363.
246. Gumel AB, Song B. Existence d'équilibres multiples stables pour un modèle multirésistant de *Mycobacterium tuberculosis*. *Math Biosci Ing*. 2008;5(3):437–55.
247. Colijn C, Cohen T, Murray M. Latent coinfection and the maintenance of diversité des souches. *Bull Math Biol*. 2009;71(1):247–63.
248. Jacob BG, Krapp F, Ponce M, Gotuzzo E, Griffith DA, Novak RJ. Comptabilité pour l'autocorrélation dans les prédictors de la tuberculose multirésistante à l'aide d'un ensemble de vecteurs propres orthogonaux parcimonieux agrégés dans l'espace géographique. *Géospat Santé*. 2010;4(2):201–17.
249. Oxlade O, Schwartzman K, Pai M, Heymann J, Benedetti A, Royce S, Menzies D. Prédire les résultats et la résistance aux médicaments avec un traitement standardisé de la tuberculose active. *Eur Respir J*. 2010;36(4):870–7.
250. De Espindola AL, Bauch CT, Troca Cabella BC, Martinez AS. Un modèle informatique basé sur les agents de la propagation de la tuberculose. *J Stat Mech*. 2011 ; (2011):P05003.
251. Liu YQ, Sun ZD, Sun GQ, Zhong Q, Jiang L, Zhou L, Qiao YP, Jia ZW. Modélisation de la transmission de la tuberculose avec MDR et cas non détectés. *Discrete Dyn Nat Soc*. 2011 ; 2011 : 1–12. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/296905>.
252. Sergeev R, Colijn C, Cohen T. Modèles pour comprendre l'impact au niveau de la population des infections à souche mixte de *M. tuberculosis*. *J Théor Biol*. 2011;280(1):88–100.
253. Thomas EG, Barrington HE, Lokuge KM, Mercer GN. Modélisation de la propagation de la tuberculose, y compris la résistance aux médicaments et le VIH : une étude de cas dans la province occidentale de Papouasie-Nouvelle-Guinée. *ANZIAM J*. 2011;52(1):26–45.
254. Liao CM, Lin YJ. Évaluer le risque de transmission des multirésistants Épidémies de *Mycobacterium tuberculosis* dans les régions de Taïwan. *Int J Infect Dis*. 2012;16(10):e739–47.
255. Agosto FB, Adekunle AI. Contrôle optimal d'un modèle de co-infection tuberculose-VIH/SIDA à deux souches. *Systèmes biologiques*. 2014;119:20–44.
256. Ahmaddin, Fatmawati : Modélisation mathématique de la résistance aux médicaments transmission de la tuberculose et traitement de contrôle optimal. *Appl Math Sci* 2014, 8(92):4547–4559.
257. Denholm JT, McBryde ES. L'Australie peut-elle éliminer la tuberculose ? La modélisation stratégies d'immigration pour atteindre les cibles des OMD dans un contexte de faible transmission. *Aust NZJ Santé publique*. 2014;38(1):78–82.
258. Lin YJ, Liao CM. Dynamique saisonnière des épidémies de tuberculose et implications pour l'évaluation du risque d'infection multirésistante. *Infection épidémiologique*. 2014;142(2):358–70.
259. Raimundo SM, Yang HM, Venturino E. Évaluation théorique des incidences relatives de l'épidémie de tuberculose sensible et résistante en présence d'un traitement médicamenteux. *Math Biosci Ing*. 2014;11(4):971–93.
260. Knight GM, Colijn C, Shrestha S, Fofana M, Cobelens F, White RG, Dowdy DW, Cohen T. une analyse basée sur un modèle. *Clin Infect Dis*. 2015;61:S147–54.
261. Lin HH, Wang L, Zhang H, Ruan Y, Chin DP, Dye C. Lutte contre la tuberculose en Chine : utilisation de la modélisation pour élaborer des cibles et des politiques. *Bull Org. mondiale de la Santé* 2015;93(11):790–8.
262. Sachdeva KS, Raizada N, Gupta RS, Nair SA, Denkinger C, Paramasivan CN, Kulsange S, Thakur R, Dewan P, Boehme C, et al. L'impact potentiel des tests de sensibilité aux médicaments en amont sur l'épidémie de tuberculose multirésistante en Inde. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131438.
263. Trauer JM, Denholm JT, Waseem S, Ragonnet R, McBryde ES. Scénario analyse pour le contrôle programmatique de la tuberculose dans la province occidentale, Papouasie-Nouvelle-Guinée. *Suis J Epidemiol*. 2016;183(12):1138–48.
264. Gilbert JA, Shenoi SV, Moll AP, Friedland GH, Paltiel AD, Galvani AP. Coût l'efficacité du dépistage communautaire de la tuberculose et du VIH et la mise en relation avec les soins dans les zones rurales d'Afrique du Sud. *PLoS One*. 2016;11(12):e0165614.
265. Gilbert JA, Long EF, Brooks RP, Friedland GH, Moll AP, Townsend JP, Galvani AP, Shenoi SV. Intégrer les interventions communautaires pour inverser les épidémies convergentes de tuberculose et de VIH dans les zones rurales d'Afrique du Sud. *PLoS One*. 2015;10(5) : e0126267.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

