

Institut Pasteur

Amphithéâtre François Jacob

Accès:

Lundi: 205 rue de Vaugirard

Mardi: 28 rue du Dr Roux

PREMIERE RENCONTRE DE L'ACTION COORDONNEE

« Modélisation des Maladies Infectieuses »

18 - 19 octobre 2021



PROGRAMME

Lundi 18 octobre

Lundi 18 octobre, uniquement à cette date,

L'accueil se fera au **205 rue de Vaugirard**, Paris 15^è, **de 9h30 à 10h30.**

En cas de problème ou de retard, demandez Cécile Limouzin ou Lulla Opatowski à l'accueil.

9:30 – **Accueil café**

10:00 – **Discours d'ouverture**

10:20 – **David Smith** : Modelling the impact of within-host ARB-microbiome competition on transmission and control of antibiotic-resistant bacteria in healthcare settings

10:55 – **Mélanie Prague** : Within host modeling of infectious diseases : Learning biological mechanisms from data

11:15 – **Marie Alexandre** : SARS-CoV-2 mechanistic correlates of protection : insight from modelling response to vaccine

11:35 – **Samuel Alizon et Mircea Sofonea** : Detecting within-host interactions from genotype combination prevalence data

12:10 – **Aurélien Marc** : Quantifying the relationship between SARS-CoV-2 viral load and infectiousness

12:30 – 14:00 **DEJEUNER**

14:00 – **Elisabeta Vergu** : Allocation dynamique des ressources pour contrôler la propagation de pathogènes dans une métapopulation sur réseau

14:35 – **Viet Chi Tran** : Epidémies se propageant sur des réseaux sociaux et contact-tracing : exemple du SIDA à Cuba

15:10 – **PAUSE**

15:40 – **Vittoria Colizza** : Value and limits of high resolution contact and mobility data in predictive epidemic modeling

16:15 – **Michael White** : Mathematical modelling of the impact of novel testing and treatment strategies for *Plasmodium vivax* malaria

16:50 – **Discussion**

Fin prévue : 17h30

PROGRAMME

Mardi 19 octobre

Mardi 19 octobre,

L'accueil se fera au **28 rue du Docteur Roux, Paris 15^e**, sur **présentation de votre badge papier**.
En cas de problème ou de retard, demandez Cécile Limouzin ou Lulla Opatowski à l'accueil.

- 9:00 – **Samuel Soubeyrand** : Reconstruire ou prédire la propagation de maladies infectieuses: complémentarité de la représentation mécaniste et de l'apprentissage statistique
- 9:35 – **Nathanaël Hozé** : How serology can shape our understanding of viral circulation: with applications to Mayaro, O'nyong nyong and Chikungunya
- 10:10 – **Michelle Evans** : Improving malaria surveillance in Madagascar
- 10:30 – PAUSE
- 11:00 – **Raphaëlle Métras** : Epidémiologie et modélisation des zoonoses à vecteurs
- 11:35 – **Pascal Crépey** : Evaluating the impact of COVID-19 vaccine booster strategies
- 11:55 – **Sofía Jijón** : Estimating the risk of incident SARS-CoV-2 infection among healthcare workers residing in Egyptian quarantine hospitals
- 12:15 – **Sylvie Deuffic-Burban** : L'évaluation médico-économique comme outil d'aide à la décision dans les maladies infectieuses

Fin prévue vers 13h00

Pour les membres de l'Action Coordonnée,
la réunion plénière aura lieu mardi après-midi de 14:00 à 17:00
à l'Université de Paris, 45 rue des Saints-Pères, Paris 6^{ème}.

David Smith

(Institut Pasteur / UVSQ / INSERM / CNAM)

Modelling the impact of within-host ARB-microbiome competition on transmission and control of antibiotic-resistant bacteria in healthcare settings

Healthcare facilities are highly vulnerable to infectious disease outbreaks, and require control strategies adapted to the particular ecological and epidemiological characteristics of different pathogens. We used mathematical modelling to evaluate the impact of public health interventions on nosocomial dynamics of antibiotic-resistant bacteria (ARB). We used an ODE modelling framework for ARB epidemiology, formalizing within-host ARB-microbiome competition, and impacts of antibiotic consumption on microbiome function. We demonstrate a trade-off whereby antibiotics simultaneously clear bacterial pathogens and increase host susceptibility to their colonization, and compare this framework with a traditional strain-based approach. Simulating a range of public health interventions (contact precautions, antibiotic stewardship, microbiome recovery therapy) and nosocomial pathogens (*Clostridioides difficile*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, multidrug-resistant Enterobacteriaceae) reveals how species-specific within-host ecological interactions drive intervention efficacy.

Mélanie Prague

(INRIA, INSERM, U. Bordeaux, SISTM)

Within host modeling of infectious diseases : Learning biological mechanisms from data

This presentation will cover the research topic of the SISTM team in Bordeaux (U. Bordeaux, Inserm U1219, Inria) in Statistics for immunology and translational medicine. Specifically, it will present the use of mechanistic models, with ODE-based non-linear mixed effect models, to advance understanding of within-host dynamics in infectious diseases. Application to vaccine development for Ebola will be presented. We will emphasize the predictive capabilities of mechanistic models. Indeed, they may allow learning from early pre-clinical and phase I data to predict the effects of treatments and vaccines on larger studies with longer follow-up. We will discuss the prospects of accelerating the development of treatments and vaccines using mechanistic modeling.

Marie Alexandre

(INRIA, INSERM, U. Bordeaux, SISTM)

SARS-CoV-2 mechanistic correlates of protection : insight from modelling response to vaccine

Despite an unprecedented effort for SARS-CoV-2 vaccine development with many efficient vaccine candidates, the emergence of variant of concern, manufacturing challenges induced by mass vaccination as well as unknown about long-term immunity and efficacy in specific populations (pediatrics, immune-compromised, elderly population) make the identification of correlation of protection (CoP) essential to accelerate this development. Although neutralizing and binding antibodies have been clearly evaluated as surrogate markers of vaccine-induced protection, the identification of causal relationship with virus control *in vivo* remains unclear. Consequently, we aim at identifying mechanistic CoP (mCoP) [Plotkin and Gilbert, 2012]

We propose a novel framework based on mathematical modelling and data mining approach to identify mCoP. First, we present a mechanistic approach based on ordinary differential equations (ODE) modelling the virus-host interaction to evaluate the immune mechanism involved in the vaccine response. To account for inter-individual variability, a mixed-effects model on each parameter is considered, with a fixed effect potentially dependent on covariates. Using this model, we identified the immune mechanism involved in the vaccine response by adjusting it for group effects. Thereafter, we identified the immunological biomarkers capturing this/these effect(s) by adjusting the model for each time-dependent available marker and comparing the results with the model adjusted for groups. The mCoP are the markers fulfilling the three criteria: 1) showing best fits (using BICc criteria), 2) capturing the effect of the groups, 3) explaining as much as the group effect the inter-individual variability.

We applied our approach to two NHP study evaluating a SARS-CoV-2 vaccine based on CD40-targeting two-component spike nanoparticle. The proposed approach showed that viral load control, induced by natural SARS-CoV-2 infection or vaccine-elicited immune responses, was related to the blockade of new cell infection and the increase of loss of infected cells. Moreover, we identified RBD/ACE2 binding inhibition and RBD binding antibodies as respectively correlated those mechanisms. In addition to enhance our understanding of immunological mechanisms, this modelling approach enabled us to quantify the contribution of those mechanisms involved in the control of viral infection.

Samuel Alizon / Mircea Sofonea

(CNRS, MIVEGEC) / (Univ. Montpellier, MIVEGEC)

Detecting within-host interactions from genotype combination prevalence data

Parasite genetic diversity can provide information on disease transmission dynamics but most mathematical and statistical frameworks ignore the exact combinations of genotypes in infections. We introduce and validate a new method that combines explicit epidemiological modelling of coinfections and regression-Approximate Bayesian Computing (ABC) to detect within-host interactions. Using a susceptible-infected-susceptible (SIS) model, we show that, if sufficiently strong, within-host parasite interactions can be detected from epidemiological data. We also show that, in this simple setting, this detection is robust even in the face of some level of host heterogeneity in behaviour. These simulation results offer promising applications to analyse large datasets of multiple infection prevalence data, such as those collected for genital infections by Human Papillomaviruses (HPVs).

Aurélien Marc

(INSERM, IAME)

Quantifying the relationship between SARS-CoV-2 viral load and infectiousness

The relationship between SARS-CoV-2 viral load and infectiousness is poorly known. Using data from a cohort of cases and high-risk contacts, we reconstructed viral load at the time of contact and inferred the probability of infection. The effect of viral load was larger in household contacts than in non-household contacts, with a transmission probability as large as 48% when the viral load was greater than 10^{10} copies per mL. The transmission probability peaked at symptom onset, with a mean probability of transmission of 29%, with large individual variations. The model also projects the effects of variants on disease transmission. Based on the current knowledge that viral load is increased by 2 to 8-fold with variants of concern, the model predicts that the increased viral load explains a relative increase in the probability of transmission of 24 to 58% in household contacts, and of 15 to 39% in non-household contacts.

Elisabeta Vergu

(INRAE, MaIAGE)

Allocation dynamique des ressources pour contrôler la propagation de pathogènes dans une métapopulation sur réseau

(Travail en collaboration avec Lina Cristancho et Pauline Ezanno; et d'autres collègues, en fonction de si l'exposé comprend ou pas les aspects mentionnés à la fin)

Pour contrôler une maladie se propageant dans un grand réseau de populations, l'allocation optimale d'une ressource limitée est un problème fondamental mais difficile. Nous avons considéré ce problème pour une maladie (théorique) se propageant entre troupeaux sur un réseau d'échange d'animaux selon un modèle épidémique-démographique. La ressource est allouée dynamiquement en fonction d'un certain score, jusqu'à la limite de la disponibilité de la ressource. En adaptant une approche « gloutonne » (greedy) à notre cadre de métapopulation, des scores ont été obtenus par minimisation de deux fonctions objectives différentes, chacune pour la vaccination et le traitement. Ensuite, par le biais de simulations intensives, ils ont été comparés à différents scores heuristiques, concernant leur capacité à réduire la dynamique épidémique.

Cette approche peut être adaptée à d'autres modèles d'épidémies (chez l'homme, chez l'animal) et de mesures de contrôle. Par ailleurs, ce travail s'inscrit dans un cadre plus large d'évaluation et optimisation de stratégies de contrôle de maladies dans des systèmes de grande taille, tels que les dynamiques épidémiques sur réseaux d'échanges. Si le temps le permet, deux questions connexes peuvent être illustrées / discutées : la modélisation de décisions dynamiques locales, d'une part et la construction d'indicateurs analytiques de la « criticalité » des nœuds dans un tel système, pertinents du point de vue des stratégies ciblées, d'autre part.

Viet Chi Tran

(Université Gustave Eiffel, LAMA)

Epidémies se propageant sur des réseaux sociaux et contact-tracing : exemple du SIDA à Cuba

Pour modéliser la propagation de l'épidémie du SIDA à Cuba, où des données de contact-tracing sont disponibles (sur la période 1986-2006) et où la transmission est essentiellement sexuelle, nous proposons un modèle aléatoire et une approche statistique fondée sur l'ABC pour analyser ces données. En particulier, nous évaluons l'impact du contact-tracing sur la détection et tentons d'estimer la part de l'épidémie observée. Dans un second temps, nous nous penchons sur le réseau social révélé par les données de contact-tracing : quelles informations nous apporte-t-il sur l'histoire de la propagation et sur les modélisations à adopter ? Enfin, nous discuterons des biais existants dans la découverte des réseaux sociaux.

Vittoria Colizza

(INSERM, iPLESP)

Value and limits of high resolution contact and mobility data in predictive epidemic modeling

I'll present through two case studies (transmission of healthcare associated infections in a hospital, spatial transmission of disease epidemics) the value and limits of integrating high resolution contact and mobility data in predictive epidemic modeling.

Michael White

(Institut Pasteur, EAMI)

Mathematical modelling of the impact of novel testing and treatment strategies for *Plasmodium vivax* malaria

A defining characteristic of *P. vivax* malaria is the existence of hypnozoites, a dormant liver-stage of the parasite which can reactivate to cause relapse infections many months after the initial mosquito bite. By adapting mathematical models of malaria transmission to account for relapse infections, we can assess the potential impact of novel testing and treatment strategies on *P. vivax* transmission.

Samuel Soubeyrand

(INRAE, BioSP)

Reconstruire ou prédire la propagation de maladies infectieuses: complémentarité de la représentation mécaniste et de l'apprentissage statistique

Reconstruire la dynamique passée d'une maladie infectieuse ou prédire son devenir à partir de données de surveillance peut être effectué de diverses manières, et ce à l'aide d'un continuum d'approches qui pourrait être très schématiquement décrit par deux extrêmes : les approches fondées sur des modèles mécanistes de la dynamique et l'estimation des paramètres, et les approches fondées sur l'apprentissage statistique des patterns typiques observés. A travers quelques exemples, nous montrerons comment ces diverses approches ont été mobilisées pour reconstruire ou prédire la propagation de maladies infectieuses sur la base de données d'occurrence quelques fois complétées par des données génomiques.

Nathanaël Hozé

(Institut Pasteur, MMMI)

How serology can shape our understanding of viral circulation: with applications to Mayaro, O'nyong nyong and Chikungunya

Mosquito-borne arboviruses are responsible for millions of infections worldwide and have the ability to spread across regions and to cause widespread epidemics. Characterizing the circulation of arboviruses is essential for risk assessment. In such context, serological surveys, which quantify the level of antibodies in a population, can help evaluate levels of viral circulation and population immunity. Interpreting these serosurveys is however challenging due to the important cross-reactivity between co-circulating viruses. Here, we will discuss two recent studies in which we used mathematical models to determine both the past circulation of the viruses and the extent of the cross-reactivity.

The first analytical framework we present was used to jointly assess the epidemiology of Mayaro (MAYV) and Chikungunya virus (CHIKV) from serological data collected throughout French Guiana (N=2697) (Hozé et al., Nature Communications, 2020). We found strong evidence of an important sylvatic cycle for MAYV with most infections occurring near the natural reservoir in rural areas and in individuals more likely to go to the forest (i.e., adult males) and with seroprevalences of up to 18% in some areas.

In a second example, we studied the circulation of CHIKV and O'nyong nyong virus (ONNV) in Mali (Hozé et al., Nature Communications, 2021, in press). We calibrated the model with additional data from Martinique, a territory with no known circulation of ONNV. Using our model, we found the prevalence of ONNV and CHIKV in Mali to be 30 % and 13%, respectively, versus 27% and 2% in non-adjusted estimates. While a CHIKV infection induces an ONNV response in 80% of cases, an ONNV infection leads to a cross-reactive CHIKV response in only 22% of cases.

Those studies show the importance of conducting serological assays on multiple cross-reactive pathogens to estimate virus epidemiological parameters, and how mathematical models combined with serological surveys are key tools to understand viral circulation.

Michelle Evans

(IRD, MIVEGEC)

Improving malaria surveillance in Madagascar

Passive disease notification systems, such as case data from primary care clinics, are an integral part of disease surveillance and offer the advantage of providing long-term data over large geographic areas. However, passive surveillance systems suffer from non-random underestimation, and resulting epidemiological data can be biased. Populations with low health-care access, such as those with geographical or financial barriers, may not seek healthcare, resulting in an underascertainment of cases. This precludes the use of passive notification systems to model “true” disease dynamics at local scales. In this talk, I will present a method of adjusting raw malaria case data to specifically correct for geographical and financial barriers to healthcare, using a case study from Ifanadiana, Madagascar. We calculated a healthcare utilization index by fitting a temporally-dynamic floating catchment area estimate of healthcare access to consultation data, and used a benchmark multiplier method to correct the raw data with this index. Our adjusted data retains little of its original bias, evidence that this method adequately accounted for the underascertainment in this data set. We will use this dataset as part of our efforts to understand and predict the spatio-temporal dynamics of malaria at a fine-scale in Ifanadiana Madagascar in both statistical and dynamical modeling frameworks.

Raphaëlle Métras

(INSERM, iPLESP)

Epidémiologie et modélisation des zoonoses à vecteurs

La prévention et le contrôle des zoonoses à vecteurs nécessite de comprendre et de quantifier les facteurs et les mécanismes de transmission de ces agents pathogènes au sein des populations animales, de l'animal à l'homme, tout en tenant compte des facteurs influençant la bio-écologie des vecteurs. Mes principaux intérêts de recherche portent sur l'étude de la dynamique d'émergence, de persistance et de propagation spatiale de ces agents pathogènes. Pour cela, j'utilise une approche empirique, allant de la collecte de données de terrain, au développement et à l'ajustement de modèles statistiques et de dynamique de transmission aux données épidémiologiques. Ceci sera abordé en présentant une série de travaux menés sur la Fièvre de la Vallée du Rift, une arbovirose hémorragique émergente, et quelques travaux en cours sur les zoonoses transmises par les tiques.

Pascal Crépey

(EHESP, REPERES)

Evaluating the impact of COVID-19 vaccine booster strategies

Sofía Jijón

(CNAM, MESuRS)

Estimating the risk of incident SARS-CoV-2 infection among healthcare workers residing in Egyptian quarantine hospitals

In response to the Covid-19 pandemic, Egypt adopted a unique care model, establishing quarantine hospitals where only externally-referred Covid-19 patients were admitted and medical teams resided in the hospital days and nights during working shifts. However, the impact of this approach on the infection risk for healthcare workers (HCWs) remains uncertain.

Based on data collected during the first epidemic wave within two quarantine hospitals located in Cairo, Egypt, we compute the incidence of SARS-CoV-2 infection in HCWs using a model-based approach that accounts for variability in false-negative rates of RT-PCR tests. We estimate the probability for an HCWs to be infected at the end of a working shift at 12.8% (95% CrI: 7.6%–19.5%) for a 2-week shift at Hospital 1, whereas a higher probability of 48.2% (95%CrI: 23.8%–74.5%) was found for a 7-day shift at Hospital 2.

The large variation in the infection risk we found between the two hospitals we studied suggests that HCWs from quarantine hospitals may face a high risk of infection, but that, with sufficient anticipation and infection control measures, this risk can be brought down to levels similar to those observed in standard healthcare settings.

Sylvie Deuffic-Burban

(Université de Paris, IAME, Inserm, UMR1137,
Equipe DeSCID, Decision sciences in infectious disease prevention, control and care)

L'évaluation médico-économique comme outil d'aide à la décision dans les maladies infectieuses

L'évaluation médico-économique a pour objectif d'optimiser l'allocation des ressources disponibles et d'aider à la prise de décision publique, afin de garantir la pérennité du système de santé. Elle est requise dans le cadre d'une procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription au remboursement pour les produits de santé pour lesquels le déposant revendique une amélioration du service attendu ou une amélioration du service médical rendu de niveau I, II ou III, et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie. Cette mission d'évaluation est confiée à la HAS. Deux outils peuvent être utilisés :

- L'évaluation de l'efficacité permet de mettre en regard les bénéfices cliniques et les coûts des différentes options envisageables, et de hiérarchiser en fonction de leur capacité à produire les meilleurs résultats possibles à partir des ressources à mobiliser, en vue d'une allocation optimale des ressources.
- L'analyse d'impact budgétaire permet de quantifier l'impact financier de l'introduction et de la diffusion d'une intervention de santé sur le budget de l'Assurance maladie, en se fondant sur la population susceptible d'en bénéficier, afin d'anticiper les besoins de financement du système de santé.

L'analyse médico-économique s'appuie sur la modélisation mathématique. Elle vise principalement à structurer les connaissances et à synthétiser les données disponibles, elle permet de dépasser une situation d'information imparfaite ou de simuler la variation de différents paramètres pour en observer les conséquences. Quelques principes et notions de l'évaluation médico-économique seront détaillés et des exemples dans l'hépatite C seront présentés.