



HAL
open science

Modéliser la diffusion des infections nosocomiales : l'importance des données de réseaux au sein des établissements de soins

Rania Assab

► **To cite this version:**

Rania Assab. Modéliser la diffusion des infections nosocomiales : l'importance des données de réseaux au sein des établissements de soins. Médecine humaine et pathologie. Conservatoire national des arts et métiers - CNAM, 2018. Français. NNT : 2018CNAM1199 . tel-02403745

HAL Id: tel-02403745

<https://theses.hal.science/tel-02403745>

Submitted on 11 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

École doctorale Sciences des Métiers de l'Ingénieur

Laboratoire Modélisation, Épidémiologie et Surveillance des Risques Sanitaires

THÈSE DE DOCTORAT

présentée par : **Rania ASSAB**

soutenue le : **10 décembre 2018**

pour obtenir le grade de : **Docteur du Conservatoire National des Arts et Métiers**

Discipline : **Santé publique, environnement et société**

Spécialité : **Sécurité sanitaire**

Modéliser la diffusion des infections nosocomiales : l'importance des données de réseaux au sein des établissements de soins

THÈSE dirigée par

Laura TEMIME

Professeur des universités, CNAM, Paris

Lulla OPATOWSKI (Co-encadrée)

Maitre de conférence, UVSQ/ Institut Pasteur

PRÉSIDENT

Avner BAR-HEN

Professeur des Universités, CNAM, Paris

RAPPORTEURS

Marie BEURTON AIMAR

Maitre de conférences, LaBRI, Université de Bordeaux

Yazdan YAZDANPANAH

Professeur des universités/ Praticien hospitalier, APHP

EXAMINATEURS

Aurélien DINH

Praticien hospitalier, APHP

INVITÉE

Judith LEGRAND

Maitre de conférences, Université Paris Sud

Résumé : Chaque année les infections nosocomiales touchent plus de 4 millions de patients en Europe, avec un impact important en termes de mortalité, de morbidité et de coût. Parmi ces infections, celles causées par des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMRs) et le norovirus jouent un rôle majeur au sein des établissements de soins. La modélisation mathématique des épidémies nosocomiales est un outil essentiel qui permet de mieux comprendre la dynamique de diffusion des pathogènes nosocomiaux et d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention.

L'objectif principal de ce projet est d'étudier la dynamique de propagation de BMR au sein d'un réseau d'hôpitaux, en prenant en compte différentes échelles : intra-service et inter-services ; en mettant en lumière l'importance de l'utilisation des réseaux d'interactions issues de données réelles en modélisation dynamique. Il s'agit de mettre en place une recherche méthodologique basée sur la modélisation mathématique et informatique et validée par des données recueillies au sein du réseau de soins Paris Île de France Ouest (PIFO) et d'un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, afin de mieux comprendre le rôle joué par chaque structure de soins dans l'émergence de BMRs et du norovirus, de quantifier le risque de leur dissémination, et d'identifier des mesures de contrôle efficaces. Ce travail s'appuiera sur des méthodes d'inférence statistiques, d'analyse de sensibilité et d'analyses d'incertitude.

Mots clés : Modélisation, contrôle des infections, réseaux, norovirus, entérocoques résistants à la vancomycine, établissements de soins

Abstract : Each year nosocomial infections affect more than 4 million patients in Europe, with a significant impact in terms of mortality, morbidity and cost. Of these infections, those caused by multi-resistant bacteria (BMR) play a major role in healthcare settings and norovirus in nursing homes. Mathematical modeling of epidemics is an important tool to better understand the dynamics of dissemination of nosocomial pathogens and evaluate the effectiveness of prevention measures.

The main objective of this project is to study the BMR propagation dynamics within a network of hospitals, taking into account different levels : intra-ward and inter-wards and inter-hospitals ; to highlight the importance of using networks from real network data in dynamic modelling. This is to establish a research methodology based on mathematical and computer modeling and supported by data collected in the Paris Île de France Ouest (PIFO) hospitals and a Parisian nursing home, to better understand the role played by each hospital in the emergence of BMR and norovirus, to quantify the risk of their dissemination (including in the general population), and to identify effective control measures. This work will be based on statistical inference methods, analytical sensitivity and uncertainty analysis.

Key words : Modelling, infection control, network, norovirus, vancomycin resistant enterococci, healthcare settings

À ma famille

Remerciements

À Madame Laura Temime

Laura, tu m'as donné la possibilité de travailler sous ta direction pendant mon stage de master et par la suite, tu m'as proposé de continuer mon aventure dans la modélisation sous ton aile en thèse. Je te remercie de m'avoir donné l'opportunité de travailler sous ta direction. Tu es l'une des plus belles rencontres que j'ai eu dans ma vie. Merci pour ta gentillesse, ta patience, ton humour car on a bien rigolé pendant ces trois années et demie. On a aussi beaucoup bossé et j'ai beaucoup appris et mûri en recherche avec toi. Tu m'as valorisé et donné encore plus confiance en moi. Merci pour tout Laura.

À Madame Lulla Opatowski

Quelle magnifique rencontre ! Lulla, merci pour tout ce que tu m'as appris pendant ma thèse et le plaisir d'avoir travaillé sous ta direction. Merci pour ta gentillesse, ton humour, tes supers repas de Noël et ta patience évidemment ! Je n'aurai pas demandé meilleur duo d'encadrantes de thèse que le duo Laura-Lulla. De manière pédagogique, tu m'a appris à gérer mon projet de thèse et aidé à gérer mon stress. Je te remercie pour tout.

À Monsieur William Dab

Merci de m'avoir accepté au sein de votre laboratoire depuis mon stage de master. Je vous remercie pour vos conseils et bons moments passés notamment dans la préparation de "Ma thèse en 180 secondes".

Aux collaborateurs

Stéphane Bahrami, Pascal Crepey, Florence Espinasse, Rose Choukroun, Jessica Lacoste, Sabine Gourgeon, Didier Guillemot, Pascal Astagneau et Anne-Sophie Lot je vous remercie pour votre collaboration. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

À Madame Mounia Hocine

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, pour tes conseils et tout ce que tu as fait pour moi.

À la team MESuRS !

Une si grande famille ! Les anciens Lionelle (la top modèle), Karim (le reporter), Narimane (my teammate), Thomas, les supers doctorants Jonathan (le fou), Audrey (ma binôme!!! <3), Tom (l'organisateur), Oumou et David (the new one!), Isabelle (bellaa), Kévin (Tintin), Jérôme (mon frère japonais), Armyia et Hélène mes chères voisines, Nathalie (morning woman), et les stagiaires Pearl, Paul, Jung, Lauren et Cécile, merci pour tous les moments, délires et crises de fou rires passés ensemble !

Aux collègues du Cnam et la team Pasteur !

Gérard, Sylvie, Louiza, Nicole, Didine, Céline, Sylvain, Christophe, Samuel, Diane, Aurélie, Moncol, Mélanie, Hélène, Rémy, Jeanne, Annick, Lenaig, Félix, Matthieu, Bich-Tram, Laurence et Anna, merci pour les bons moments passés ensemble.

À mes amis

Saida, ma meilleure amie depuis 9 ans. Merci Saida pour ton soutien pendant ma thèse, merci pour les bons délires, merci de m'avoir écouté pendant des heures pour me rassurer et calmer mon stress :)

Mes chers, gentils et patients amis ! Ingrid, Yann, Imen, Sabrina, Nassim, Marjorie, Léa, Khadija et Anis merci pour votre soutien, assurance et humour de fou, vous êtes les meilleurs !

La M team Elsa, Dalila, Vithu, Billel, Mohammed, Natalina, Annie, Nivertha, Angela, Bibi et Mr Tisserand

La team Japan ! Domiko, Charly, Bebert, Harleen, Ahmed, my japanese family and all the sensei thank you so much for the good time spend with you, such great and relaxing time in the beautiful city of Tokyo !

À ma Famille

Le meilleur pour la fin. . . . **Maman**, ma supportrice numéro 1. Tu m'as donné ta confiance et fais de moi la personne que je suis. Tu es la plus belle personne que je connaisse et je remercie le ciel de t'avoir comme mère. Merci pour tout car c'est grâce à toi, grâce à ta gentillesse, tes blagues, ton humour, ta pédagogie et toutes les discussions constructives que j'ai confiance en moi et que j'ai pu en arriver là. Je t'aime maman.

Papa, merci pour tout ce que tu fais pour moi, tu es le meilleur père qui existe, je t'aime.

Lamya et **Youssef**, mes amours, mes bouchouchous, mes cobayes :) Merci pour tous vos encouragements, soutien incomparable, pour tous les bons délires qu'on passe ensemble et d'aimer votre grande sœur autant. Je vous aime.

La familia!!! Ma mamie chérie, que j'aime à la folie, mes oncles, tantes, cousins, cousines, je vous remercie pour tout le soutien que vous m'avez toujours apporté!

Ma chère famille, merci pour vos encouragements et pour votre soutien dans les meilleurs moments comme dans mes moments de stress et de doute. Merci infiniment d'être toujours là pour moi. Je vous aime.

Table des matières

Introduction	1
1 Les infections nosocomiales	3
1.1 Définition	3
1.2 Pathogènes associés aux infections nosocomiales	4
1.2.1 Bactéries	4
1.2.2 Virus	5
1.3 Épidémiologie des infections nosocomiales	7
1.3.1 Dans le monde	7
1.3.2 En France	8
1.4 Coûts des infections nosocomiales	9
1.4.1 Dans le monde	9
1.4.2 En France	9
1.5 Spécificité des structures concernées	9
1.5.1 Hôpitaux	10
1.5.2 Maisons de retraite médicalisées	12
2 Contrôle des infections nosocomiales	15
2.1 Modes de transmission	15
2.2 Politiques de prévention, de contrôle existantes et efficacité	16
2.3 Coût des mesures de contrôle et rapport coût-efficacité	21
2.3.1 Coûts économique et humain des mesures de contrôle	21
2.3.2 Principes généraux des analyses économiques	22
3 Modélisation de la propagation de pathogènes nosocomiaux	25
3.1 Généralités sur les modèles épidémiques	25
3.1.1 Principe et structure des modèles	25
3.1.2 Modèles déterministes	26
3.1.3 Modèles stochastiques	27
3.2 Modèles existants de la propagation des pathogènes nosocomiaux	27
3.2.1 Modèles pour mieux comprendre la diffusion des infections nosocomiales	28
3.2.2 Modèles pour évaluer les stratégies de contrôle des infections nosocomiales	29
3.2.3 Modélisation et analyse économique	30

4	Utilisation des données de réseaux dans les modèles de propagation des infections nosocomiales	35
4.1	Généralités sur les réseaux	35
4.1.1	Définitions	35
4.1.2	Utilisation des réseaux en épidémiologie	36
4.1.3	Données sur les réseaux épidémiologiques : innovations récentes	37
4.2	Réseaux en milieu de soins	37
4.2.1	Réseaux de contacts	37
4.2.2	Réseaux de transferts	39
4.3	Le rôle des réseaux en modélisation mathématique dynamique de la diffusion des pathogènes en milieu de soins	40
4.4	Résumé et objectifs du premier article	41
4.5	Article 1 : Mathematical models of infection transmission in healthcare settings : recent advances from the use of network structured data	42
4.6	Compléments	52
5	Propagation du norovirus en EHPAD : Modélisation utilisant des données sur les réseaux de contact inter-individus	59
5.1	Le norovirus	59
5.2	Épidémiologie	61
5.3	Contrôle du norovirus en milieu de soins pour personnes âgées	61
5.3.1	Hygiène des mains et de l'environnement	61
5.3.2	Isolement	62
5.3.3	Protection du personnel	62
5.4	Résumé et objectifs du second article	62
5.5	Article 2 : The role of hand hygiene in controlling norovirus spread in nursing homes	63
5.6	Compléments	74
6	L'antibiorésistance	81
6.1	Définition	81
6.2	Épidémiologie	83
6.3	Espèces principalement concernées en Europe	84
6.4	Prévention	87
7	Propagation d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) au sein d'un hôpital : Modélisation utilisant des données sur les réseaux de transferts de patients entre services	89
7.1	Les entérocoques résistants à la vancomycine	89
7.2	Épidémiologie	90
7.3	Contrôle en milieu hospitalier	92
7.3.1	Signalement, surveillance active, dépistage et isolement géographique	95
7.3.2	Traitements antibiotiques	96
7.3.3	Personnel	97
7.3.4	Hygiène	97
7.4	Résumé et objectifs du troisième article	97

7.5 Article 3 : Is it worth it? A dynamic cost-effectiveness modelling study of control strategies for Vancomycin-Resistant Enterococci in hospitals	98
7.6 Compléments	123
Discussion	133
Synthèse des travaux réalisés	133
Limites du travail réalisé	135
Importance de la modélisation en santé publique	136
Perspectives	139
Modélisation à l'échelle d'un réseau d'hôpitaux	139
Projet SPHINx	139
Conclusion	141
Bibliographie	142

Table des figures

1.1	Prévalence des infections nosocomiales dans les pays développés entre 1995 et 2010 [1]	7
1.2	Prévalence des infections nosocomiales dans les pays en développement entre 1995 et 2010 [1]	8
1.3	Répartition des hôpitaux en France	10
1.4	Evolution du nombre de lits d'hospitalisation complète entre 2003 et 2015 [2]	11
1.5	Evolution du nombre de lits d'hospitalisation partielle entre 2003 et 2015 [2]	11
3.1	Représentation schématique générale du modèle SIR	26
3.2	Exemple de modèle de diffusion d'ERV dans une unité hospitalière de soins intensifs [3]	29
3.3	Prévalence (en %) en fonction du pourcentage d'admission en faisant varier le R_0 [3]	30
3.4	Principaux pathogènes modélisés	31
3.5	Exemple de modèle de diffusion d'ERV dans une unité hospitalière de soins intensifs incluant d'évaluation de trois stratégies de contrôle : Le cohorting, l'hygiène des mains du personnel et la prise d'antibiotiques des patients [3]	32
3.6	Stratégies modélisées dans les modèles publiés depuis 1997 [4]	33
4.1	Schéma d'un graphe non orienté	36
4.2	Schéma d'un graphe orienté	36
4.3	Schéma d'un graphe pondéré	37
4.4	Chemins possibles de contamination du patient 4	38
4.5	Représentation schématique de transferts entre trois hôpitaux	40
5.1	Représentation schématique du Norovirus [5]	60
5.2	Schéma d'interactions entre les différents acteurs concernés par la transmission du norovirus et les interventions possibles [6]	60
6.1	Principaux mécanismes d'action des antibiotiques [7]	82
6.2	Consommation d'antibiotiques en Europe en 2017 [8]	83
6.3	Mortalité due à l'antibiorésistance en France	84
6.4	Répartition (%) des souches SARM isolées en Europe en 2016 [9]	85
6.5	Répartition (%) des souches ERV (<i>Enterococcus faecium</i>) isolées en Europe en 2016 [9]	85
6.6	Répartition (%) des souches E.coli-C3GR isolées en Europe en 2016 [9]	86

6.7 Répartition (%) des souches <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées en Europe en 2016 [9]	86
6.8 Répartition (%) des souches <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistantes aux carbapenemes en 2016 [9]	87
7.1 Capture d'entérocoques résistants à la vancomycine au microscope électronique à balayage [10]	90
7.2 Nombre de signalements ERV en île-de-france entre 2012 et 2017 [11]	91
7.3 Nombre de publications par pays	95
7.4 Nombre de publications par stratégie	96
7.5 Schéma représentant trois hôpitaux du réseau avec un zoom sur des services de chaque hôpital. Les flèches représentent les transferts possibles de patients entre services et entre hôpitaux du réseau.	140

Liste des tableaux

2.1	Modes de transmission des agents pathogènes nosocomiaux [12]	15
2.2	Antiseptiques principalement utilisés en milieux de soins	19
2.3	Antibiotiques à prescrire avec précaution [13]	20
3.1	Tableau des événements par une approche stochastique	27
3.2	Modélisation possible de stratégies de contrôle des épidémies nosocomiales [14]	31
3.3	Publications d'évaluations médico-économiques. IN = Infections nosocomiales en général; CU = Coût-utilité; CE = Coût-efficacité; CB = Coût-bénéfice	33
7.1	Articles de descriptions du contrôle des épidémies d'ERV. T.atb = Traitement antibiotique, Isol Géo = Isolement Géographique, Surv. active = Surveillance active, Dépist = Dépistage, Staff = Recrutement de personnel supplémentaire, Nett./Désinf = Nettoyage/Désinfection, Tenue = Tenue du personnel (Blouse, gants, masques)	95

Introduction

Les infections associées aux soins représentent un problème d'ordre majeur en santé publique partout dans le monde. Leurs conséquences en termes de mortalité et morbidité sont reconnues par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Par conséquent, des recommandations, de ces derniers ainsi que d'une multitude d'organismes nationaux et internationaux, afin de contrer ce phénomène à travers des programmes de contrôle ont été proposées [15].

Parmi les infections associées aux soins, se trouvent les infections nosocomiales. Ces dernières sont contractées exclusivement dans un établissement de soins. L'OMS estime qu'environ 15% des patients hospitalisés sont concernés par les infections nosocomiales [16]. Les pathogènes responsables de ces infections sont d'une importante variété (bactérienne, virale, parasitaire). A cause de la structure fermée et riche en interactions des établissements de soins, la propagation de ces pathogènes est facilitée et peut désorganiser toute une structure ou un ensemble de structures de soins. Les personnes concernées sont les patients, le personnel médical et non-médical, mais aussi les visiteurs.

Depuis l'introduction des premiers modèles mathématiques de transmission de pathogènes par Kermack et McKendrick en 1927 [17], une multitude de modèles mathématiques ont été développés pour mieux comprendre la transmission des pathogènes en milieu de soins et de ce fait, proposer des solutions pour limiter cette propagation. Ces modèles dynamiques sont des outils très utiles dans la compréhension de la diffusion des pathogènes nosocomiaux en milieux de soins.

Cependant, l'apport bénéfique d'un modèle réside dans son réalisme. Ces dernières décennies, les avancées technologiques ont permis le développement d'outils de collectes de données tels que les capteurs afin de récupérer des informations sur les interactions inter-individus en milieux de soins [18]. Également, l'amélioration du stockage des données administratives et de santé, à travers des systèmes de plus en plus informatisés et organisés, ont apporté aux modélisateurs des données plus accessibles et exploitables pour reconstruire les réseaux d'interactions inter-individus et de mouvements, paramétrer au mieux leurs modèles et par conséquent représenter de façon plus réaliste les phénomènes de propagation d'agents nosocomiaux.

La prise en compte de données sur les réseaux de contacts inter-individus et sur les transferts de patients joue un rôle majeur dans l'amélioration des modèles. En effet, la transmission de pathogènes dépendrait principalement des interactions inter-individus et des mouvements, ou transferts de patients [19]. La nature de la structure de soins est également décisive. Un établissement d'hébergement pour

personnes âgées dépendantes (EHPAD) accueille des personnes, de par leur âge, affaiblies, en perte d'autonomie et par conséquent nécessitent un suivi constant de la part du personnel, ce dernier étant en contact avec plusieurs résidents. Au sein d'un hôpital, des patients sont amenés à se déplacer au sein d'un service de soins mais également à être transférés d'un service à un autre.

Les objectifs de ma thèse sont les suivants :

- Mieux comprendre la propagation des maladies nosocomiales à travers deux agents pathogènes dans deux milieux de soins : le norovirus en EHPAD et les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) en milieu hospitalier ;
- Montrer l'importance de l'utilisation des données de réseaux pour représenter au mieux le parcours d'un patient/résident en milieu de soins et son impact dans la transmission des pathogènes impliqués ;
- Évaluer et proposer des solutions stratégiques pour mieux contrôler les épidémies de gastro-entérites à norovirus en EHPAD et les épidémies d'ERV en milieu hospitalier

Pour mener à bien ces objectifs, des approches de modélisation mathématique et informatique sont mobilisées.

Chapitre 1

Les infections nosocomiales

1.1 Définition

Une infection associée aux soins (IAS) est une infection contractée suite à un acte de soin au sein ou en dehors d'un établissement de santé. Parmi ces infections se trouvent les infections nosocomiales, se développant au sein d'un milieu de soins. Un patient est considéré comme étant infecté par une infection nosocomiale à partir de 48 heures après admission au sein d'un établissement de santé[20].

Trois facteurs de risque d'acquisition des infections nosocomiales sont mis en évidence : L'environnement, le soin en lui-même et l'état de santé du patient.

L'environnement. L'hygiène du lieu de séjour du patient est un facteur décisif dans la propagation des pathogènes responsables d'épidémies nosocomiales. L'environnement comprend également le personnel médical et non médical qui peuvent être des vecteurs de transmission de ces pathogènes. En effet, ils doivent respecter les recommandations d'adhérence à l'hygiène de mains[21], de nettoyage efficace quotidien de l'établissement de santé et des outils nécessaires au traitement du patient.

Actes de soin. La prise trop fréquente ou mal prescrite des antibiotiques favorisent un déséquilibre des flores des patients, ce qui entraîne l'émergence de bactéries résistantes et l'inefficacité d'un ou de plusieurs traitements antibiotiques. D'autres traitements tels que les immunosuppresseurs peuvent fragiliser le patient et par conséquent, ce dernier demande une vigilance accrue pour éviter toute infection nosocomiale.

Le patient. Un patient admis en milieu de soins présente initialement une certaine fragilité. Les personnes âgées, les nouveaux-nés, les immunodépressifs, les patients en soins intensifs (brûlés, fragilisés etc...) entre autres, sont davantage susceptibles

d'attraper un agent pathogène nosocomial que les autres. Ce facteur de risque est dit endogène, c'est-à-dire que le patient est lui-même la source de son infection du fait qu'il subit des traitements invasifs.

Il est primordial de prendre en compte ces facteurs de risque pour éviter et empêcher des épidémies nosocomiales.

1.2 Pathogènes associés aux infections nosocomiales

Les pathogènes impliqués sont d'une importante variété. Ils peuvent être d'origine virale (norovirus, etc), parasitaire ou bactérienne (Entérocoques, staphylocoque doré, etc). Elles peuvent être la cause d'une multitude de pathologies, qui, en fonction de l'âge, de l'environnement et de l'état de santé d'un patient, peuvent être létaux.

1.2.1 Bactéries

Une bactérie est un micro-organisme unicellulaire et procaryote, c'est-à-dire sans noyau, contrairement aux cellules humaines qui sont eucaryotes (avec un noyau). Le corps humain possède des milliards de bactéries, impliquées dans l'équilibre de nombreux mécanismes (digestion, respiration, protection). Certaines peuvent être pathogènes et causer différentes maladies ou symptômes comme un rhume, une toux, de la fatigue entre autres mais peuvent aussi être létales. Elles sont la principale cause des infections nosocomiales. Les antibiotiques sont le traitement prescrit en général. Parmi les espèces bactériennes pathogènes les plus répandues chez l'homme, on trouve les entérobactéries (notamment *Klebsiella pneumoniae* et *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* et *Enterococcus spp.*

Klebsiella pneumoniae Bactérie à Gram négatif, ce type d'entérobactérie entraîne des infections urinaires et respiratoires, notamment des pneumonies dans le pire des cas. Les immunodéficients sont les plus exposés (personnes âgées, jeunes présentant des brûlures ou blessures graves). C'est une bactérie généralement retrouvée dans les environnements aqueux (eaux polluées), les aérosols et les fèces. Chez l'être humain, elle est présente dans les tractus gastro-intestinaux, respiratoire et la peau. En milieu de soins, les *Klebsiella pneumoniae* se propagent rapidement à travers les contacts directs entre personnel et patients, pouvant entraîner des épidémies.

Escherichia coli C'est une bactérie à Gram négatif, intestinale (80% de la flore intestinale) pouvant devenir pathogène dans d'autres parties du corps humain[22]. Les infections associées à cette bactérie sont principalement des infections du tractus urinaire, bactériémies, méningites ou même des diarrhées aiguës non sanglantes à très sanglantes. Elle se transmet par contact direct ou à travers les aliments et l'eau. En France, 2 à 7% des cas développent un syndrome urémique qui peut être létal[23] et concernent principalement les enfants de moins de 5 ans.

Acinetobacter baumannii Bactéries à Gram négatif, elles sont retrouvées dans la flore commensale chez l'être humain ; principalement dans le sol (inhalation) et dans l'eau au sein des hôpitaux. Les principales infections associées sont des infections du tractus urinaire, pneumonies, bactériémies, méningites secondaires et aggravation des blessures, avec un risque plus élevé chez les immunodéprimés, les blessés et suite à des opérations chirurgicales facilitant l'action néfaste de cette espèce bactérienne.

Staphylococcus aureus Bactéries à Gram négatif, elles sont présentes au niveau de la microflore humaine cutanée, la muqueuse nasale, la gorge et le périnée d'environ 15 à 30% des individus[24]. Leur rapidité de multiplication favorise une invasion rapide des tissus et elles peuvent sécréter des toxines. Les infections associées sont principalement cutanées, post-opératoire, entériques, septicémies et des pneumonies. De plus, les infections à *Staphylococcus aureus* font partie des principales causes d'infections du sang en Europe[23]. La transmission se fait via les contacts directs (manuportage) et les aliments.

Enterococcus spp Bactéries à Gram positif, on les retrouve normalement au niveau intestinal, mais elles peuvent entraîner des infections invasives en cas de dysfonctionnement intestinal. Les infections associées sont principalement urinaires, sanguines et endocardite. Les principales espèces impliquées sont *E. faecium* et *E. faecalis*. En France, les épidémies à entérocoques sont généralement asymptomatiques mais peuvent devenir infectieuses voire létales chez les patients à risque.

Au cours des dernières décennies, toutes ces bactéries ont développé une résistance, voire une multi-résistance, aux antibiotiques, ce qui augmente leur menace.

1.2.2 Virus

Un virus est un agent infectieux nécessitant un hôte pour se reproduire. Dans les années 80, environ 5% des infections nosocomiales étaient d'origine virale[25].

Comme les bactéries, il en existe une multitude et ils peuvent devenir pathogènes. Parmi les virus nosocomiaux, on retrouve par exemple :

Hépatites nosocomiales Elles sont la résultante d'une infection à des virus hépatiques (du foie). En milieu de soins, les hépatites C (VHC) sont majoritaires. Les hépatites A et B sont plus rares. Ces virus à ARN simple brin se transmettent spécialement par voie parentérale (c'est-à-dire via un contact avec le sang contaminé), à travers une transfusion sanguine, une dialyse ou un acte invasif chirurgical par exemple. En France, environ 400 000 individus sont séropositifs, soit 0.8% dans la population française et 25% d'entre eux ont été contaminés suite à un acte médical invasif [26]. Une des épidémies associées aux soins les plus connues au monde est l'épidémie nationale de VHC en Égypte suite à un traitement intra-veineux national contre la bilharziose dans les années 1960. Actuellement, l'hépatite C en Égypte est endémique et présente la plus grande prévalence du monde (17%) [27, 28].

Virus de l'immunodéficience humaine Notamment appelée VIH, elle est responsable du syndrome de l'immunodéficience acquise, dit SIDA. C'est une maladie sexuellement transmissible dans la grande majorité des cas, mais il existe une part d'infections au VIH associées aux soins estimée à environ 5.4% des infections globales au VIH dans le monde [29]. Alors que dans les pays industrialisés, les causes de contamination ont diminué, de par la meilleure utilisation des équipements de soins, dans les pays en développement, la situation demeure inchangée.

Grippe Le virus de la grippe concerne chaque année 5 à 10% de la population mondiale. En France, 12 à 16% des cas grippaux sont d'origine nosocomiale [30].

Ebola Ou fièvre hémorragique à virus Ebola, a été identifié dans les années 70 et a connu plusieurs épidémies au cours de temps en milieu hospitalier. Une épidémie en 2014 a touché une importante partie de l'Afrique de l'ouest. Ebola se transmet à l'Homme à partir de viande d'animaux sauvage initialement, puis se dissémine majoritairement à travers les liquides biologiques (salive, urines, vomissements, sang...). La transmission par voie sexuelle est également possible plusieurs mois après guérison de l'infecté.

1.3 Épidémiologie des infections nosocomiales

1.3.1 Dans le monde

Dans le monde, les infections nosocomiales concernent des millions de patients [1]. Cependant, il est difficile de quantifier l'impact humain et économique des infections nosocomiales, en particulier dans les pays en voie de développement. En effet, dans la majorité des pays en développement (66 %), le manque de ressources complique la collecte de données épidémiologiques et leur ministère de la santé n'est pas en mesure de rapporter des informations dessus.

En termes de prévalence (nombre de cas infectés pour 100 patients présents dans un établissement de soins), les patients atteints d'une infection nosocomiale varie entre environ 3.6% (Allemagne) et 12% (Nouvelle-Zélande) dans les pays développés (figure 1.1). D'après l'ECDC, en 2011-12, 3.2 millions de patients étaient concernés en Europe (intervalle de confiance : [1.9-5.2 millions]) [31]. Dans les pays en développement, malgré la difficulté de quantifier la part des infections nosocomiales, à partir des études sélectionnées par l'OMS, il est estimé que 30% des patients en unités de soins intensifs sont affectés par ces infections. On estime leur prévalence entre 5.4% (Mongolie) et 19.1% (Albanie) sur la figure 1.2. Les infections chirurgicales sont les plus fréquentes (29.1%) suivies des infections urinaires (23.9%).

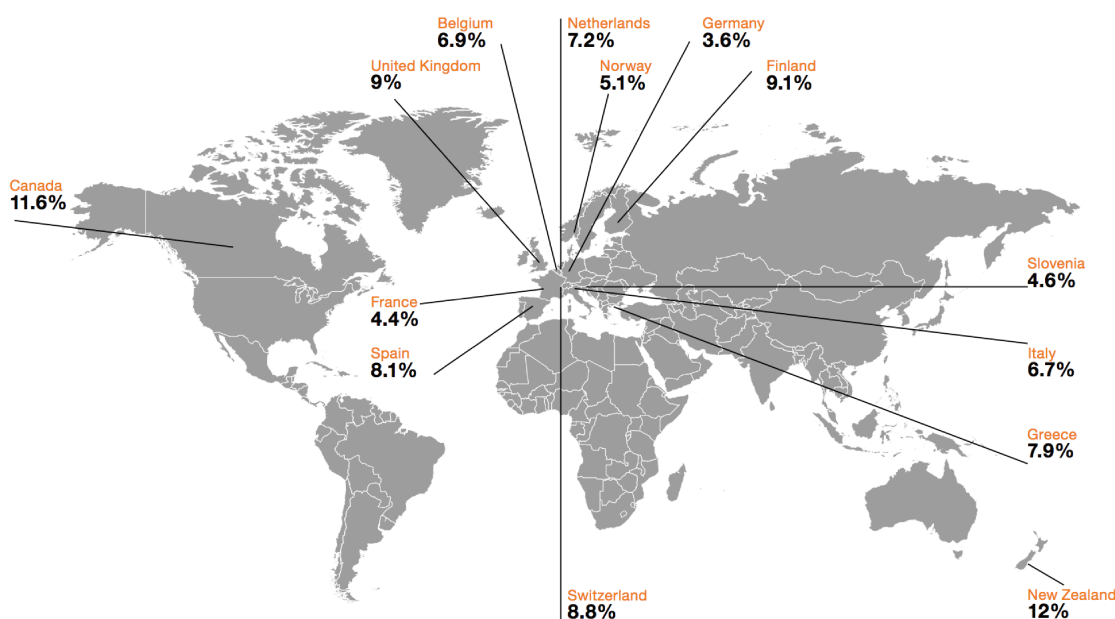


FIGURE 1.1 – Prévalence des infections nosocomiales dans les pays développés entre 1995 et 2010 [1]

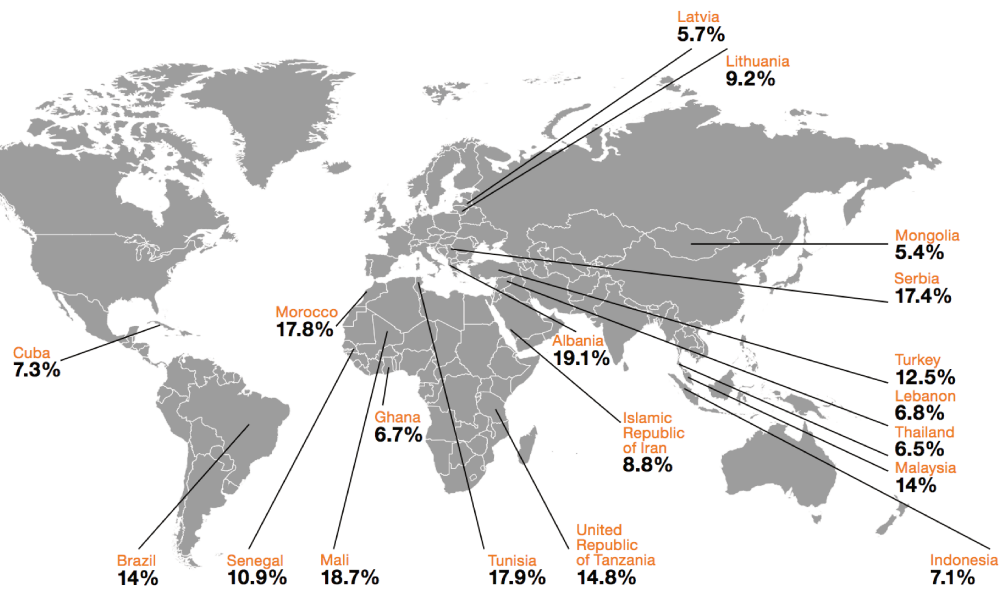


FIGURE 1.2 – Prévalence des infections nosocomiales dans les pays en développement entre 1995 et 2010 [1]

Les populations les plus touchées sont les patients à haut risque infectieux tels que les immunodéprimés, les personnes âgées, les nouveaux-nés et les blessés graves. Les nouveaux-nés sont 3 à 20 fois plus atteints dans les pays en développement que dans les pays développés [32] et entraînent la mort de 4-56% d'entre eux, en particulier dans les régions sub-Saharienne et en Asie du Sud Est. En termes d'antibiorésistance, il existe très peu d'informations dessus [33].

La durée de séjour des patients en subit également les conséquences avec 5 à 29.5 jours en plus environ dans les pays développés [1, 34].

De surcroît, certains pathogènes "locaux" comme Ebola ont entraîné des épidémies nosocomiales meurtrières d'ampleur nationale.

1.3.2 En France

En France, d'après l'étude de l'ECDC, en 2011-12, 4.9% [4.3%-5.6%] des patients hospitalisés ont au moins une infection nosocomiale; ce résultat a récemment été confirmé par la 6ème enquête nationale de prévalence, selon laquelle, en 2017, 1 patient français sur 20 était touché. Les services médicaux les plus touchés après enquêtes du centre inter-régionaux de coordination de la lutte des infections nosocomiales (CCLIN) sont : la réanimation (21%), la chirurgie (~3%) puis la médecine interne [35]. Les conséquences des infections nosocomiales sont multiples. Elles conduisent à un allongement des durées de séjour. Elles peuvent aussi être létales si l'organisme d'un

patient ne peut plus se défendre ou si les traitements ne sont plus efficaces. Toutefois, en termes de mortalité, la part des infections nosocomiales demeure mal connue. Ces infections causeraient la mort d'environ 7 000 à 20 000 patients par an[36] et 4000 décès directs par an[20]. Les données françaises ne permettent pas à ce jour d'estimer précisément la mortalité due aux infections nosocomiales mais toutes les études montrent un lien entre ces infections et la mortalité.

1.4 Coûts des infections nosocomiales

1.4.1 Dans le monde

L'impact économique de ces infections est important. Selon l'ECDC, les coûts directs sont estimés à environ 7 milliards d'euros par an[37] ; aux États-Unis, il était d'environ 6.5 milliards de dollars en 2004[38]. Au Brésil, par exemple, les infections nosocomiales auraient coûté 18 millions de dollars en 1992[1] mais de manière analogue à l'évaluation des infections nosocomiales dans les pays en développement, le coût financier engendré demeure difficile à estimer. La durée de séjour des patients est allongée[1, 34], contribuant aux coûts additionnels d'environ 4 200 euros à 13 030 euros par épisode en Europe.

1.4.2 En France

Les coûts des infections nosocomiales s'illustrent par différents aspects : Les campagnes prévention, la qualité des soins et le contrôle des épidémies. En France, il existe peu d'études estimant les conséquences économiques globales associées aux infections nosocomiales. Cependant, on estime entre 610 à 1 370 euros[36] euros le coût médical par infection et par patient.

1.5 Spécificité des structures concernées

Avec le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de maladies chroniques, les établissements de soins augmentent leurs mesures de précautions et améliorent la qualité de leurs soins. Dans la suite, les caractéristiques spécifiques aux établissements concernés par ce projet de recherche (hôpitaux et établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) seront détaillées.

1.5.1 Hôpitaux

En 2015, 3089 établissements de santé en France ont été répertoriés [2], offrant 408 000 lits d'hospitalisation complète et 73 000 places d'hospitalisation partielle. Ces établissements sont divisés en deux types (figure 1.3) : publics (1 389) et privés (1 700). On distingue trois types d'hôpitaux publics : Les centres hospitaliers régionaux/universitaires (CHR/CHU, 178), les centres hospitaliers (CH, 962) et les centres hospitaliers en psychiatrie (CHP, 96) ; et deux types d'hôpitaux privés : A but lucratif (1 009) et 691 établissements à but non lucratif, incluant 21 centres de lutte contre le cancer (CLCC).

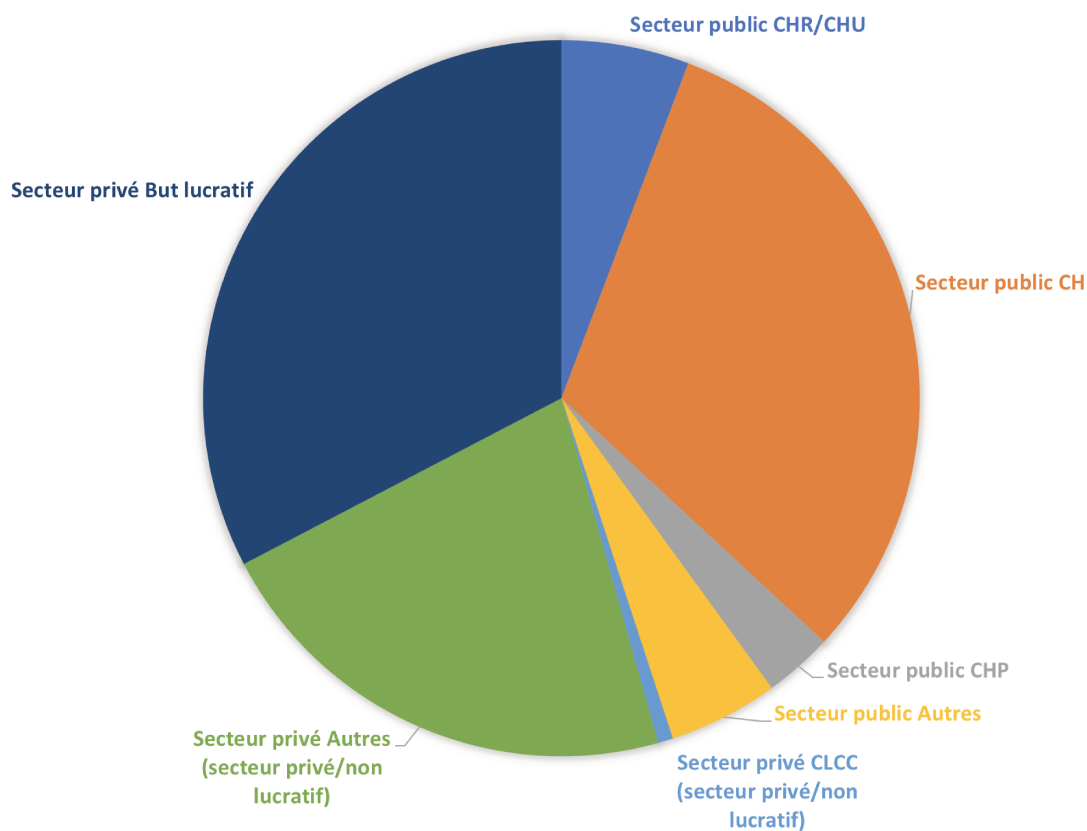


FIGURE 1.3 – Répartition des hôpitaux en France

Hospitalisation Toutes ces structures peuvent hospitaliser pour une durée courte (partielle) ou longue (complète). Une hospitalisation partielle se définit par une durée de séjour inférieure à une journée et une hospitalisation complète par une durée de séjour supérieure à une journée. Depuis 2003, les hospitalisations complètes ont diminué, en particulier en unité de soins de longue durée et dans les services de médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (figure 1.4). En revanche, dans le cas

des hospitalisations partielles (figure 1.5), le constat est opposé. Elles ont augmenté depuis 2003, en particulier dans les services de soins de suite et de réadaptation. Cela peut s'expliquer par les prises en charges plus rapides et un développement des services de soins à temps partiel.

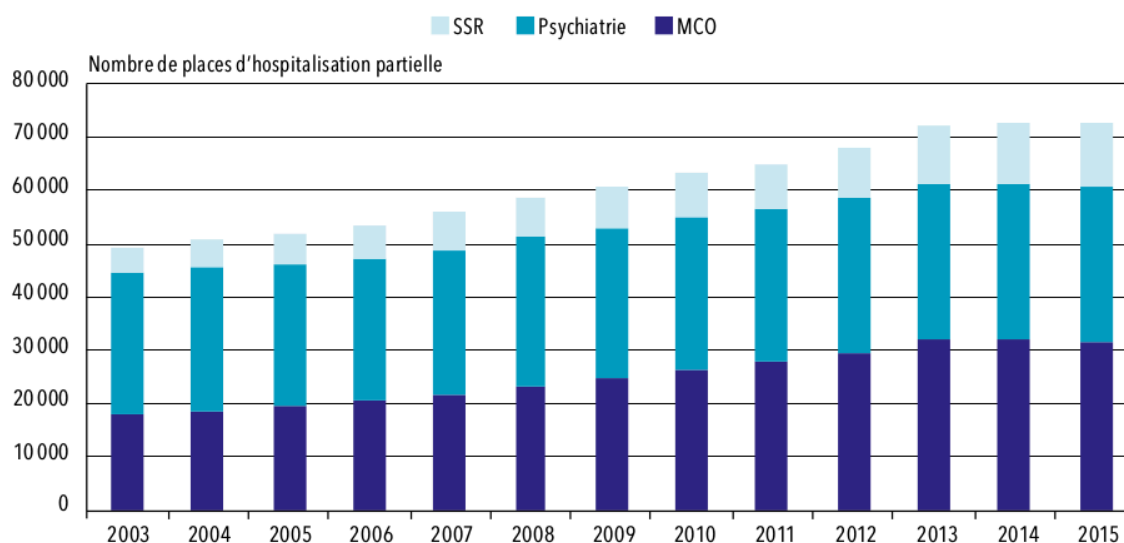


USLD : unité de soins de longue durée; SSR : soins de suite et de réadaptation; MCO : médecine, chirurgie, obstétrique, odontologie.

Champ > France métropolitaine et DROM (y compris Mayotte à partir de 2011), y compris le SSA.

Sources > DREES, SAE 2003-2015, traitements DREES.

FIGURE 1.4 – Evolution du nombre de lits d'hospitalisation complète entre 2003 et 2015 [2]



SSR : soins de suite et de réadaptation; MCO : médecine, chirurgie, obstétrique, odontologie.

Champ > France métropolitaine et DROM (y compris Mayotte à partir de 2011), y compris le SSA.

Sources > DREES, SAE 2003-2015, traitements DREES.

FIGURE 1.5 – Evolution du nombre de lits d'hospitalisation partielle entre 2003 et 2015 [2]

1.5.2 Maisons de retraite médicalisées

Les Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, ou EHPAD, sont des résidences médicalisées accueillant des personnes âgées en perte d'autonomie. En France, en 2014, 7 258 EHPAD étaient répertoriés offrant 557 648 lits en hébergement permanent [39], dont 53% sont publiques.

Outre l'hébergement, la restauration et les animations proposées, les résidents bénéficient de soins quotidiens assurés par du personnel et d'une surveillance médicale. Les membres du personnel sont alors de nature diverse :

- Personnel de l'accueil
- animateurs
- Agents de services- Cuisiniers
- Aide-soignants
- Infirmiers
- Professionnels de santé (kinésithérapeute, psychomotricien, médecin...)
- Responsable technique

Chapitre 2

Contrôle des infections nosocomiales

2.1 Modes de transmission

Rappelons-nous de l'importante variété des espèces nosocomiales. Elles ne sont pas toutes de même nature et n'ont pas toutes les mêmes modes de transmission, elles ne se contrôlent donc pas de la même manière. Le tableau 2.1 présente les différents modes de transmission des agents pathogènes nosocomiaux en les associant à ces derniers.

Mode de transmission	Espèces concernées
Contact direct	Parasites, <i>Candida sp</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S.hominis</i> , <i>epidermidis</i> , <i>capitis</i> , <i>S agalactiae</i> , Streptocoque A, <i>Yersina enterocolitica</i> , CMV, HBV, HSV, VZV, Rotavirus, Norovirus, HAV, HIV, West Niles, PrP ^{res}
Contact indirect	Parasites, <i>L. monocytogenes</i> , CMV, HBV, HCV, HIV
Manuportage	<i>Candida sp</i> , <i>C. difficile</i> , <i>Enterococcus sp</i> , <i>S. aureus</i> , <i>agalactiae</i> , <i>S.hominis</i> , <i>epidermidis</i> , <i>capitis</i> , Streptocoque A, <i>Enterobacter sp</i> , Bacilles à Gram négatif, <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , bacille pyocyanique, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , ADV, HSV, Entérovirus, virus de la grippe, Rhinovirus, Rotavirus, Norovirus, HAV, PIV, RSV
Aéroporté	<i>Cryptococcus neoformans</i> , VZV
Gouttelettes	<i>Pneumocystis carinii hominis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Streptocoque A, bacille de Bordet-Gengou, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella sp</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , ADV, VZV, Entérovirus, virus de la grippe, Rhinovirus, PIV, RSV, SRAS

TABLE 2.1 – Modes de transmission des agents pathogènes nosocomiaux [12]

2.2 Politiques de prévention, de contrôle existantes et efficacité

En fonction du pathogène responsable d'une épidémie nosocomiale, des programmes de prévention de contrôle des épidémies peuvent être instaurés au niveau d'un établissement de soin, d'une région ou à l'échelle nationale. A l'échelle internationale, la lutte contre les infections nosocomiales est un sujet de santé publique. L'OMS a publié, en 2002, des recommandations et guides de prévention contre la propagation des infections nosocomiales [40]. En France, les recommandations françaises dans la prévention et la lutte contre les infections nosocomiales sont cohérentes avec les recommandations internationales de l'OMS. Lorsqu'une épidémie est déclarée, son contrôle s'établit en fonction du pathogène ou d'un groupe de pathogènes ayant des caractéristiques communes. En fonction du vecteur de transmission, de la structure et des moyens de l'établissement de soins, les mesures de contrôle sont adaptées. Différentes mesures sont vivement recommandées :

Signalement

Après identification des premiers cas colonisés et/ou infectés par un agent pathogène nosocomial, il est obligatoire, en France, de le signaler au centre de prévention des infections associées aux soins (CPIas). Le signalement représente une étape préliminaire dans l'élaboration des stratégies de contrôle. Des décisions sont par la suite prises pour contrôler l'épidémie. L'établissement de soins répertorie également le statut infectieux des patients concernés dans leur base de données. Une cellule de crise est donc créée pour établir les stratégies à instaurer pour contrôler l'épidémie [41]. Cette cellule comprend différents responsables tels que le/les chef(s) de service concernés, un cadre supérieur de pôle, une équipe opérationnelle d'hygiène, le président du CPIas, le responsable de la coordination de la gestion des risques associés aux soins, le président de la commission médicale d'établissement, la direction des soins et le directeur de l'établissement. Elle peut aussi inclure des professionnels de santé tels que des pharmaciens, microbiologistes ou d'autres professionnels comme le représentant du CHSCT entre autres. De plus, des avis et communiqués sont régulièrement envoyés par le haut conseil de la santé publique sur les différentes mesures de contrôle des épidémies nosocomiales [42].

Formation du personnel soignant

Le personnel est formé aux mesures de contrôle qui seront mises en place au sein de l'établissement. Il est formé sur les règles d'asepsie, de nettoyage, d'hygiène, de la prise en compte de la pathogénie et des conséquences sur les patients mais également sur le personnel[43]. Les équipes soignantes sont le plus en contact avec les patients et sont par conséquent des vecteurs potentiels de la propagation de ces pathogènes, en particulier si le patient n'est pas amené à se déplacer dans l'établissement de soins[44].

Dépistage

L'identification des premiers cas peut amener à l'implémentation d'un programme de dépistage au sein de l'établissement de soins[45]. Si nécessaire le dépistage des contacts est effectué. Il est notamment possible de dépister l'ensemble des patients de l'établissement de soins afin d'identifier le maximum de cas contaminé. La fréquence de dépistage est décidée pour la suite du contrôle de l'épidémie. Elle est décidée par la cellule de crise[43]. Deux paramètres sont étudiés afin de réaliser cet examen : le type de dépistage et les politiques de dépistage. En fonction de la nature du pathogène, le dépistage ne sera pas le même (prélèvement salivaire, rectal, autres muqueuses)[45]. Cette intervention précède en général un isolement géographique des patients dépistés positifs.

Infection urinaire. Le dépistage s'effectue à l'aide d'une bandelette puis analyse cyto-bactériologique des urines si le résultat est positif.

Services de réanimation et soins intensifs. Le dépistage est automatique à l'admission, du fait du risque infectieux très élevé chez les patients au sein de ces services.

Bactéries antibiorésistantes. Simple ou double prélèvement au niveau :

- des muqueuses nasales pour identifier le portage de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ;
- de la muqueuse rectale pour identifier le portage des entérobactéries résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération et des entérocoques résistants à la vancomycine.

Pour augmenter la sensibilité du dépistage, un prélèvement supplémentaire au niveau cutané peut être effectué. Le prélèvement est ensuite envoyé au laboratoire de l'établissement de soins ou d'un centre de recherche (CNR) si nécessaire.

Isolement géographique

Pour empêcher que le pathogène concerné ne se propage dans le milieu de soins, les patients identifiés doivent être, dans la mesure du possible, isolés avec un personnel dédié dans un service dédié [46].

Il existe différents types d'isollements géographiques :

- La mise en quarantaine : Le patient est envoyé seul dans un endroit isolé dans le milieu de soins. Seul le personnel est en contact avec lui.
- Le *cohorting* : C'est un isolement d'un groupe de personnes colonisés et/ou infectés dans un endroit isolé des autres patients dans l'établissement de soins.

Les établissements de soins n'ont pas tous la possibilité d'implémenter cette mesure à la lettre. En effet, il est possible qu'à défaut de place ou de local, les patients atteints soient isolés dans un service déjà occupé. Dans ce cas, le personnel soignant redouble d'efforts pour éviter que les autres patients du service ne soient contaminés mais la probabilité de transmission n'est pas proche de zéro.

Le service de réanimation ne peut être un lieu d'isolement pour les patients concernés. En effet, les patients occupant ce service nécessitent des soins intensifs et sont d'une importante fragilité. Par conséquent, lorsqu'un patient porteur y est identifié, il est automatiquement envoyé dans un autre service. Si cela n'est pas possible, il est contraint d'y rester mais par conséquent, le risque de propagation est plus élevé.

L'hygiène

Contre la transmission des pathogènes par manuportage par exemple, le respect des recommandations de l'OMS sur l'adhérence à l'hygiène de mains [21] est primordial et son efficacité a été prouvée à travers la publication d'une multitude d'articles appliqués à différents pathogènes [47]. En fonction du risque infectieux, c'est-à-dire du type de service concerné, de la nature des soins et de l'état de santé du patient, le niveau d'hygiène des mains optimal sera adapté [48, 49, 50]. L'hygiène des mains est la mesure la plus importante en matière de lutte contre les infections nosocomiales. Selon la gravité et le type de pathogène, l'établissement peut nécessiter d'une plus importante réserve de solutions hydro-alcoolique (SHA) ou autre antiseptique (tableau 2.2). L'environnement du milieu de soins a également un rôle primordial dans la propagation des agents pathogènes responsables d'épidémies nosocomiales. Le nettoyage régulier des milieux de soins avec des produits adaptés peut empêcher la propagation de certains d'entre eux. Lorsqu'une épidémie nosocomiale est déclarée, les mesures d'hygiène courantes de l'établissement de soins doivent être renforcées [21]. L'isolement géographique entraîne un recours à de la lingerie supplémentaire, désinfection des

lits voire du service entier après avoir vidé une cohorte. Le besoin de matériel stérile et non-stérile (gants, blouses etc...) est plus important afin d'éviter au maximum la transmission du pathogène. Ces différentes mesures de contrôle requièrent une grande réorganisation de l'établissement de soins. Le respect de ces mesures est primordial pour un contrôle épidémique efficace [51].

Antiseptique	Bactéries Gram +	Bactéries Gram -	Virus enveloppés	Virus non enveloppés	Mycobactéries/ Fungis	Concentration (%)	Rapidité d'action	Utilisation
Alcool	+++	+++	+++	++	+++	60-80%	Rapide	Friction
Chloroxylenol	+++	+	+	+-	+	0.5-4%	Lente	Lavage
Cholorohexidine	+++	++	++	+	+	0.5-4%	Intermédiaire	Friction, lavage
Hexachlorophène	+++	+	?	?	+	3%	Lente	Lavage
Iodophors	+++	+++	++	++	++	0.5-10%	Intermédiaire	Lavage
Triclosan	+++	++	?	?	+-	0.1-2%	Intermédiaire	Lavage
Composés ammonium quaternaires		+	+	?	+-		Lente	Friction, lavage

Bon=+++
Modéré=++
Peu=+
Variable=+-

TABLE 2.2 – Antiseptiques principalement utilisés en milieu de soins

Tenue du personnel

Le personnel doit porter un uniforme conforme aux soins. Des gants stériles et des masques propres doivent être utilisés pour les opérations chirurgicales afin de protéger le patient et le personnel. En effet, leur port réduit les risques d'infections secondaires [52]. Les gants non-stériles sont à usage unique. Le personnel doit aussi porter des chaussures propres faciles à nettoyer [53].

Traitements antibiotiques

Avec l'émergence et la menace de l'antibiorésistance, certains traitements antibiotiques n'ont plus d'effets sur l'éradication d'une bactérie pathogène [54]. Afin de limiter le développement et la diffusion de l'antibiorésistance, la prophylaxie des traitements antibiotiques doit être judicieuse et adaptée pour conserver au maximum l'efficacité des antibiotiques [55]. Elle prend en compte le spectre d'activité de l'anti-

biotique, ses pharmacodynamique et pharmacocinétique, les effets secondaires, son potentiel d'antibiorésistance, son coût et le type de patients pris en charge. Malgré les recommandations européennes des bonnes pratiques de prescriptions antibiotiques, les spécificités à l'échelle nationale peuvent amener à moduler les traitements [55]. A partir de là, une politique antibiotique, des traitements standards et une gestion des antibiotiques sont établis [56]. Cette dernière correspond à un ensemble de stratégies coordonnées dans le but d'améliorer l'utilisation des antibiotiques et par conséquent réduire l'antibiorésistance. Les professionnels de santé, particulièrement les pharmaciens ont un rôle important dans le choix judicieux des antibiotiques [16]. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a publié en 2016 [13], une liste des antibiotiques considérés comme étant critiques et divisés en trois catégories d'utilisation, listés dans le tableau 2.3 :

1. Principalement générateurs de résistance bactérienne
2. De dernier recours
3. Dont la prescription et/ou la dispensation sont relatives à des mesures spécifiques

Catégorie	Antibiotiques
1	Association amoxicilline-acide clavulanique Céphalosporines Fluoroquinolones
2	Contre les cocci à Gram positif : Daptomycine et linézolide Contre les bactéries à Gram négatif : Colistine et fosfomycine injectables, tigécycline, pénèmes, phénicolés, témocilline
3	Association amoxicilline-acide clavulanique Céphalosporines Fluoroquinolones Daptomycine Linézolide Colistine et fosfomycine injectables Tigécycline Pénèmes Phénicolés Témocilline

TABLE 2.3 – Antibiotiques à prescrire avec précaution [13]

Vaccination

Certains pathogènes sont combattus à l'aide de la vaccination. En général, les politiques vaccinales se font à l'échelle nationale. En France, chaque année, un programme de vaccination contre la grippe saisonnière est mis en place. Cela est dû aux mutations fréquentes de ce virus. Il l'est vivement recommandé aux professionnels de santé. En effet, entre 2001 et 2010, 129 épisodes de gripes nosocomiales ont

été enregistrés et 50% d'entre eux provenaient de soignants [57, 58]. En cas de non vaccination du personnel, le port de masque est recommandé. Les personnes à risque telles que les personnes âgées et les femmes enceintes sont également fortement recommandées. Le cas particulier des personnes âgées est que le vaccin contre la grippe n'est pas forcément efficace à cause de l'immunoscénescence (vieillesse du système immunitaire). Il éviterait cependant plusieurs milliers de décès chaque année [58].

2.3 Coût des mesures de contrôle et rapport coût-efficacité

2.3.1 Coûts économique et humain des mesures de contrôle

Le contrôle des épidémies nosocomiales a un coût. Chaque mesure entraîne des coûts plus ou moins importants afin de limiter la transmission des pathogènes nosocomiaux. Les coûts présentés ci-après sont relatifs aux établissements de soins analysés. Un coût total associé à une mesure de contrôle dépend de la taille de l'établissement, du nombre de services impliqués, du nombre de soignants concernés et des ressources du milieu de soins.

L'hygiène Le coût associé au renforcement de l'hygiène en milieu de soins varie en fonction de la taille de l'établissement. Au Royaume-Uni, chaque utilisation d'une solution hydro-alcoolique d'une livre économise 9 à 20 livres de dépenses en teicoplanine (un antibiotique) [21]. Le coût total d'un programme d'hygiène contre les staphylocoques dorés résistants à la methiciline (SARM) à Taïwan en 2011 dans un hôpital de 2 200 lits a coûté environ au total 244 470 dollars avec un ratio coût-bénéfice de 23.7 [59].

Tenue du personnel Le port de gants (stériles ou non), masques et charlottes coûtent environ 369.34 dollars par patient [60] à chaque mise de cathéter. La mise en place d'une politique de port de gants dans le contrôle d'une épidémie nosocomiale à ERV a économisé environ 419 346 dollars sur le coût l'épidémie pour l'hôpital [61].

Isolement géographique Cette mesure entraîne des pertes financières car des services peuvent être bloqués et du personnel peut être amené à être dédié à ce ou ces services d'isolement. Cependant, cette mesure est primordiale pour empêcher l'endémie d'un épisode épidémique dans un établissement de santé. Aux États-Unis, au sein de trois hôpitaux du Michigan, une campagne d'isolement active après détection de cas porteurs de bactéries productrices de beta-lactamase à large spectre (ESBL),

Acinetobacter, SARM ou ERV, sur une durée d'un an a coûté environ 34 dollars par patient et 141 000 dollars ont été économisés par l'hôpital [62].

Dépistage Une mesure massive de dépistage pourrait économiser les coûts associés de 15 dollars par patient dans le contrôle d'une épidémie de MRSA [63]. Un programme de dépistage de SARM dans un hôpital français a coûté, sur une période de dix mois, environ 38 635 à 59 391 euros avec 18 cas colonisés et 4 infectés [45]. Un autre exemple, où les conséquences sont plus dramatiques, dans le contrôle de cette même bactérie, les mesures de dépistage ont coûté plus d'un million d'euros sur une période de 31 mois avec 75 cas colonisés et 14 morts [45].

Traitements antibiotique En Belgique, une politique antibiotique a coûté environ 62 864.5 euros à l'hôpital [64]. Dans la lutte contre les infections nosocomiales, un hôpital turque a évalué le coût des dépenses en antibiotiques sur une période de trois ans et demi. Sur les 2.7% de patients présentant une infection nosocomiale, le coût journalier par patient était compris entre 8.56 dollars et 359.28 dollars [65]. Les coûts varient en fonction du type de bactérie ciblée. En France, un traitement contre les SARM coûterait environ 704 euros [66].

Vaccination La vaccination contre la grippe saisonnière coûte en France des millions d'euros. En 2014-2015, elle a coûté 180 millions euros pour un taux de vaccination inférieur à 50% [57]. Dans certaines situations, le recours à la vaccination contre des maladies dont les risques ont été évalués peuvent entraîner des coûts excessifs et par conséquent des pertes en termes de coût-efficacité. Des campagnes nationales comme celle contre la grippe H1N1 ont coûté environ 500 millions d'euros pour un taux de vaccination inférieur à 10% de la population française [57].

2.3.2 Principes généraux des analyses économiques

Les objectifs des analyses économiques sont d'évaluer les meilleurs moyens d'intervenir dans le contrôle des épidémies. C'est une aide à la décision dans le but de maximiser l'utilisation des ressources financières disponibles.

Types d'analyse

Il existe différentes analyses économiques en santé :

1. Minimisation des coûts : Compare les interventions de santé afin d'identifier l'intervention la moins cher.

2. Coûts-bénéfices : Identifie et quantifie les bénéfices et les coûts d'une décision.
3. Coûts-efficacité : Compare les coûts d'une intervention de santé et son impact épidémiologique, c'est-à-dire sur l'incidence, la prévalence par exemple.
4. Coût-utilité : C'est un cas particulier de l'analyse coût-efficacité où l'analyse se concentre sur la quantité et la qualité de vie (QALY).

Calculs des coûts

Le calcul des coûts se divise en deux parties :

1. Les coûts directs : Concernent les dépenses pour l'établissement d'intervention.s. de santé tels que l'achat de matériel médical ; de produits d'hygiène, de nettoyage et de désinfection ; de recours à du personnel soignant supplémentaire ; frais de traitements médicamenteux ; de dépistage.
2. Les coûts indirects : Concernent les conséquences de mesures de contrôle instaurées tel que le renoncement à certaines activités de l'établissement ; l'arrêt des admissions au sein d'un service utilisé pour cohorter des cas et/ou leurs contacts ou pendant la désinfection totale d'un service.

Calcul de l'efficacité

L'analyse coûts-efficacité se calcule en comparant les conséquences à la fois économiques et sur la santé des patients. Quelle est l'intervention ou le groupe d'interventions de santé la plus efficace ? C'est-à-dire celle qui est à la fois la moins cher financièrement et la plus efficace en termes de santé. Cette analyse se mesure en bénéfices de santé. En effet, l'analyse coût-efficacité compare des interventions dont les résultats sont bénéfiques pour le patient par rapport aux conditions initiales ; elles n'entraînent pas d'effets indésirables. Lors du dépistage des patients, les décideurs peuvent évaluer le coût-efficacité d'obtenir les résultats à l'aide d'une PCR ou d'une culture. Quelle est le meilleur moyen d'obtenir ce résultat ? Pour y répondre, les décideurs vont se pencher sur la rapidité de l'obtention de ce résultat ainsi que le coût engendré[67].

Le ratio coût-efficacité incrémentiel (ICER) Soient une intervention A qu'on veut évaluer et une intervention de référence B moins chère dans le contrôle d'une épidémie nosocomiale.

$$\text{ICER} = \frac{C_B - C_A}{E_B - E_A}$$

E_A et E_B correspondent à l'efficacité en années de vie, C_A et C_B correspondent au coût par patient en unités monétaires.

L'ICER est un indicateur résultant du rapport entre la différence estimée entre le coût des deux interventions et la différence estimée entre leurs effets (Incidence totale par exemple). Il représente le surcoût estimé par unité de santé supplémentaire générée par l'intervention A, comparé à son alternative B la plus rentable pour la même affection. Il est principalement utilisé pour l'aide à la décision entre des interventions pouvant être plus coûteuse mais plus efficaces par rapport au comparateur [68]. L'ICER comporte cependant des limites. En effet, il peut être impossible de comparer les ICER de différentes interventions si l'unité de mesure des résultats est différente.

Le bénéfice net incrémentiel (BNI) Le BNI est la différence entre la différence de coût et la différence d'efficacité convertie en unités monétaires avec la disposition à payer λ comme taux de conversion :

$$\text{BNI}(\lambda) = \lambda (E_2 - E_1) - (C_2 - C_1)$$

E_1 et E_2 correspondent à l'efficacité en années de vie des stratégies 1 et 2, C_1 et C_2 correspondent à leur coût par patient en unités monétaires.

Si le $\text{BNI}(\lambda)$ est positif, alors l'apport en efficacité est plus important que le coût. La stratégie 2 est préférée pour une valeur de λ donnée.

Chapitre 3

Modélisation de la propagation de pathogènes nosocomiaux

La modélisation mathématique consiste à utiliser un formalisme mathématique (équations différentielles, probabilités...) pour reproduire un phénomène le plus fidèlement possible. Dans ce chapitre, seront expliqués et détaillés les modèles mathématiques de la dynamique de propagation de pathogènes en milieu de soins.

3.1 Généralités sur les modèles épidémiques

3.1.1 Principe et structure des modèles

La dynamique de transmission d'une maladie peut être modélisée de différentes manières. Certains modèles simulent le devenir des individus en les identifiant (modèles "individus-centrés"), tandis que d'autres les regroupent en fonction de leur état de santé (modèles "compartimentaux"). Les premiers modèles compartimentaux d'épidémie datent de 1927 avec les travaux de Kermack et McKendrick [17]. Ils sont de nos jours de plus en plus utilisés et complexifiés [69].

Les modèles évoqués peuvent être formulés mathématiquement à travers une approche déterministe ou stochastique.

La figure 3.1 illustre, à titre d'exemple, l'un des premiers modèles compartimentaux proposés pour l'étude de la transmission d'un pathogène : le modèle SIR.

Trois états sont représentés avec des flèches correspondant aux événements de transitions inter-états possibles :

Le compartiment **S** correspond à l'état "Susceptible" : La personne dans ce compartiment n'est pas infectieuse.

Le compartiment **I** correspond à l'état "Infecté" : La personne est infectieuse.

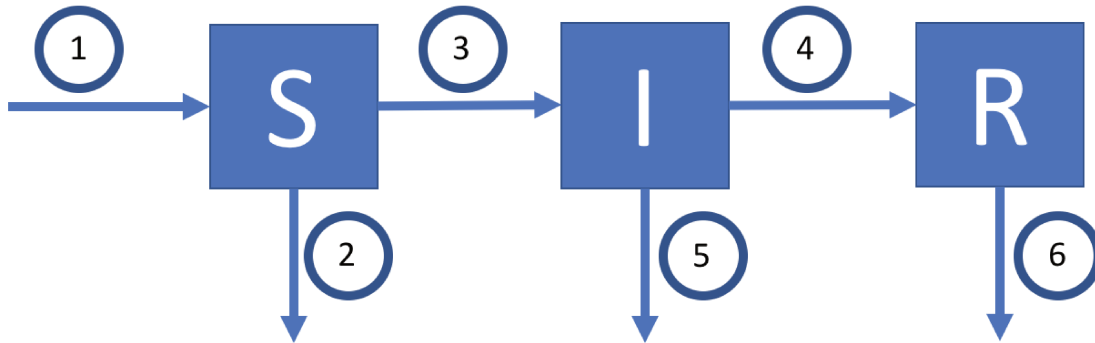


FIGURE 3.1 – Représentation schématique générale du modèle SIR

Le compartiment **R** correspond à l'état "Rétablit" : La personne est guérie et immunisée.

Ces compartiments contiennent de ce fait le nombre d'individus sains, infectés/infectieux et guéris.

Chaque flèche correspond à un événement de transition inter-état :

1. Arrivée (ou naissance) au sein de la population
2. Sortie (ou décès) à l'état susceptible
3. Contamination d'un individu
4. Guérison
5. Sortie (ou décès) à l'état infecté
6. Sortie (ou décès) à l'état guéri

3.1.2 Modèles déterministes

L'approche déterministe consiste à représenter l'évolution des populations dans les différents états à l'aide d'équations différentielles. Le modèle SIR, représenté sur la figure [3.1](#) se traduit par les équations différentielles suivantes :

$$\frac{dS}{dt} = \mu \times N - \beta \times S \times I - \mu \times S$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta \times S \times I - \gamma \times I - \mu \times I$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma \times I - \mu \times R$$

μ est le taux de mortalité, que l'on peut supposer égal au taux de décès pour garantir une population de taille constante.

γ est le taux de guérison.

β correspond au taux de contact infectieux.

3.1.3 Modèles stochastiques

L'approche stochastique, contrairement à la déterministe, prend en compte la nature aléatoire des phénomènes décrits. Le devenir des populations de chaque compartiment est modélisé par un processus de Markov dont le comportement est régi par des taux de transitions inter-états [70]. Dans le cas du modèle SIR représenté sur la figure 3.1, ces taux de transition sont présentés dans la table 3.1.

Événements	Taux
1- $S_r \rightarrow S_{r+1}$	$\mu \times N$
2- $S_r \rightarrow S_{r-1}$	$\mu \times S$
3- $S_r \rightarrow S_{r-1}$ & $I \rightarrow I+1$	$\beta \times S \times I$
4- $I_r \rightarrow I_{r-1}$ & $R \rightarrow R+1$	$\gamma \times I$
5- $I_r \rightarrow I_{r-1}$	$\mu \times I$
6- $R_r \rightarrow R_{r-1}$	$\mu \times R$

TABLE 3.1 – Tableau des événements par une approche stochastique

Les chaînes de Markov sont des processus stochastiques dont l'évolution est régie par une équation de récurrence du type $X_{n+1} = f(X_n, Z_{n+1})$, où $Z_n \geq 1$ est une suite indépendante de la valeur initiale X_0 . Cette structure extrêmement simple suffit à générer une grande variété de comportements. C'est pour cela que les chaînes de Markov trouvent des applications dans beaucoup de domaines tels que la biologie entre autres, où elles donnent des réponses qualitatives aussi bien que quantitatives aux problèmes posés. L'implémentation de ce processus stochastique répond aux besoins de l'étude de l'évolution de la transmission d'une maladie infectieuse.

3.2 Modèles existants de la propagation des pathogènes nosocomiaux

Pour répondre aux problèmes de lutte contre les épidémies nosocomiales, la modélisation mathématique est un outil précieux et en constante innovation, permettant de reconstruire *in silico* les phénomènes de propagation de pathogènes en milieu de soins. A travers les différents formalismes présentés précédemment, elle peut être utilisée pour :

- Prédire la transmission afin de mieux comprendre la diffusion des pathogènes
- Évaluer des stratégies de contrôle des épidémies
- Évaluer et analyser l'efficacité des stratégies par des approches économiques

Le choix de la structure du modèle est la première étape. L'étape suivante est l'évaluation de la valeur des paramètres. Ces derniers sont déterminés à l'aide de données issues de la littérature ou suite à des études sur le terrain (étude de cohorte par exemple). Plus un modèle est complexifié (plus de compartiments dans un modèle compartimental, par exemple) pour se rapprocher de la réalité, plus le nombre de paramètres augmente. De ce fait, ce qui rendra le modèle réaliste et pertinent dans sa prédiction de la diffusion sera la validation des valeurs des paramètres. Pour cela, les prédictions du modèle devront, dans la mesure du possible, être confrontées à des données réelles, indépendantes de celles utilisées pour estimer les valeurs des paramètres ; des analyses de sensibilité et d'incertitude sont également indispensables.

3.2.1 Modèles pour mieux comprendre la diffusion des infections nosocomiales

Dans notre revue de la littérature, nous avons identifié 216 modèles de la diffusion de pathogènes en milieu de soins publiés avant janvier 2017. Tous ces modèles visaient à mieux comprendre la dynamique de propagation avec des niveaux de complexité divers.

Prenons un exemple. Austin et al, en 1999 [3], ont étudié la diffusion des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV, ou VRE en anglais) en développant un modèle déterministe compartimental présenté dans la figure 3.2. Deux populations sont modélisées, les patients et le personnel médical. De manière analogue au modèle SIR présenté précédemment, les patients modélisés peuvent être non-colonisés ("uncolonized patients") ou colonisés ("colonized patients"). Les soignants peuvent passer de l'état non-contaminé ("VRE-free HCWs") à l'état contaminé ("Contaminated HCWs"). Ces derniers sont contaminés soit par des collègues contaminés (flèche en trait plein) soit par des patients colonisés (flèche en pointillés).

Les auteurs constatent (figure 3.3) que la prévalence est fonction de la prévalence d'admission et de l'indicateur R_0 (Nombre de cas secondaires attendus causés par un cas index). A partir de ce type d'analyse, les modèles peuvent être complétés avec des stratégies de contrôle pour évaluer leurs rôles et leurs impacts sur la transmission.

Notons que quatre pathogènes à eux seuls représentent plus de 70% des publications

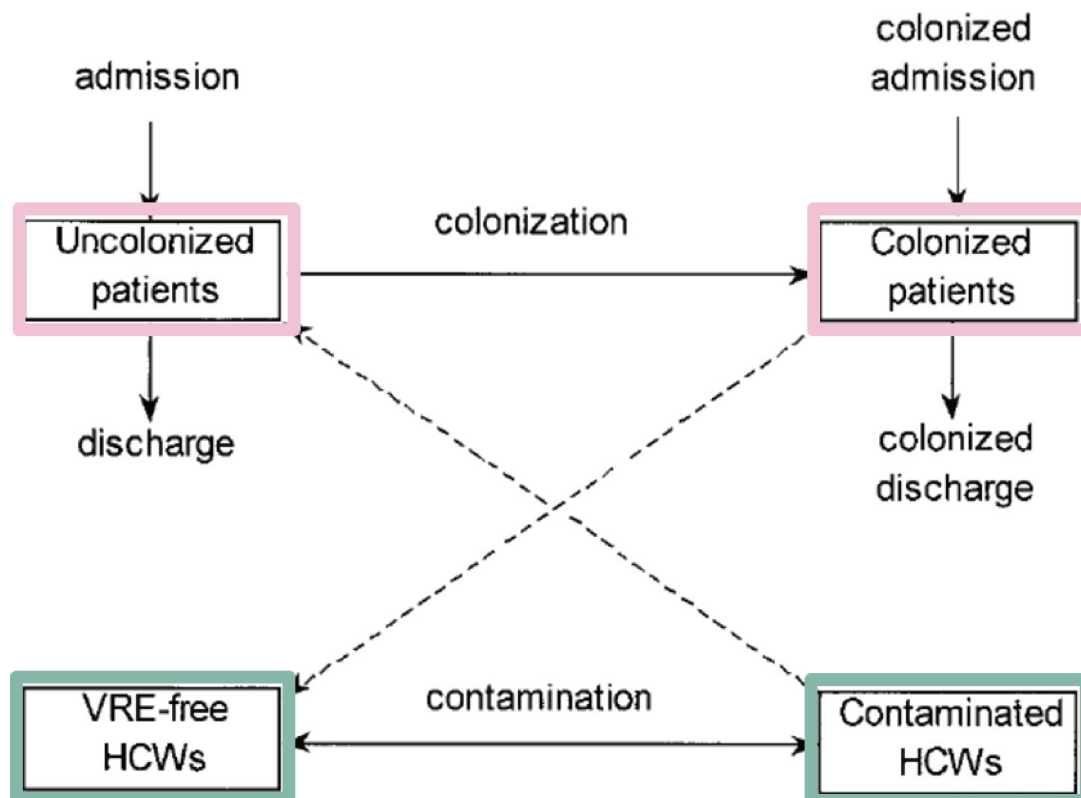


FIGURE 3.2 – Exemple de modèle de diffusion d’ERV dans une unité hospitalière de soins intensifs [3]

(figure 3.4), le plus notable étant le staphylocoque résistant à la méthiciline (près de la moitié des modèles publiés). En effet, le SARM a été et demeure l’un des pathogènes les plus menaçants en milieu de soins par son caractère multi-résistant et les prévalences élevées observées dans de nombreux hôpitaux.

3.2.2 Modèles pour évaluer les stratégies de contrôle des infections nosocomiales

Parmi les modèles mathématiques dynamiques de la propagation des pathogènes nosocomiaux, certains modélisent des stratégies de contrôle de ces épidémies afin de prédire l’efficacité de celles-ci. Reprenons le modèle d’Austin et ses collaborateurs. Ils ont par la suite implémenté trois mesures de contrôle des épidémies ERV afin d’en évaluer *in silico* l’efficacité de celles-ci (Figure 3.5).

De manière générale, en modélisation mathématique de la transmission des pathogènes nosocomiaux, les stratégies les plus modélisées sont l’hygiène des mains et l’isolement (figure 3.6). En termes de traitements médicamenteux, les antibiotiques

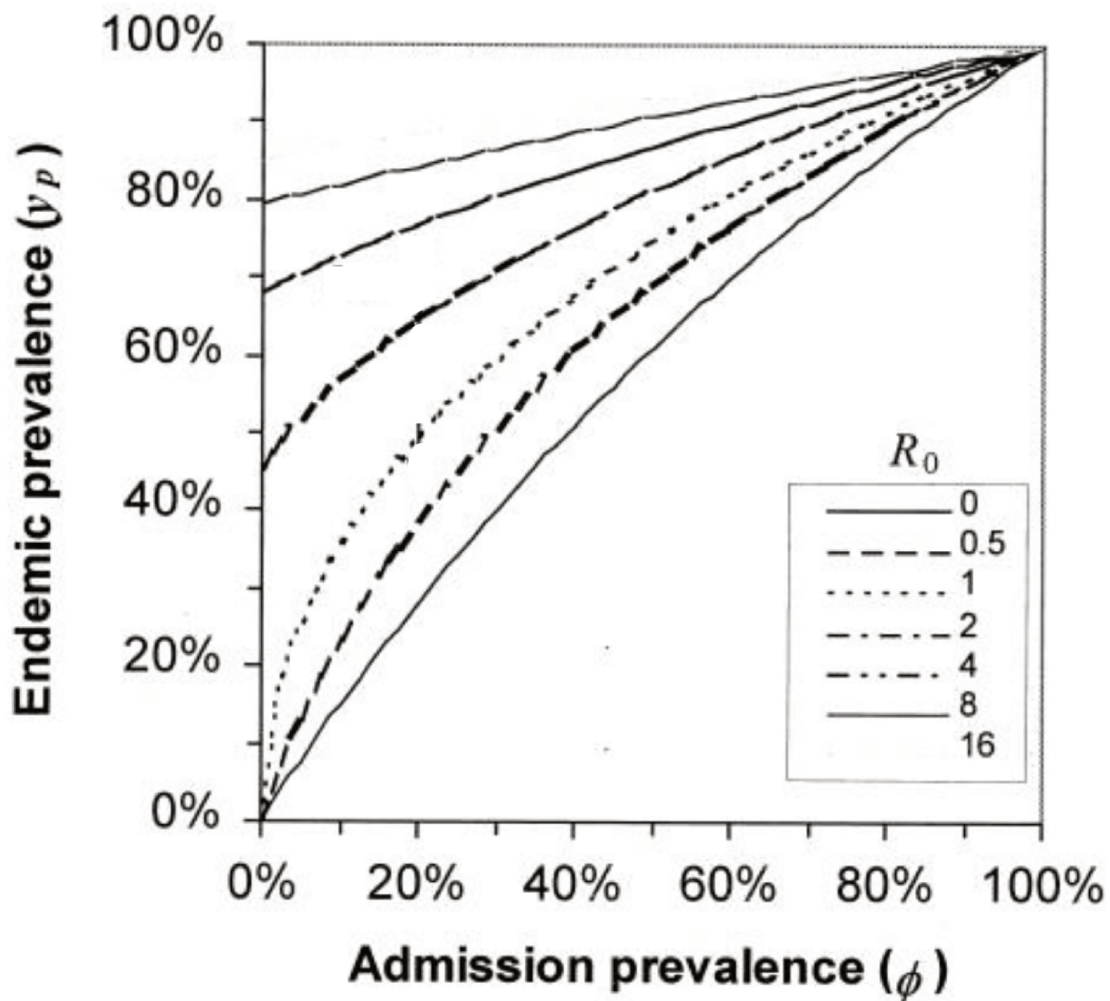


FIGURE 3.3 – Prévalence (en %) en fonction du pourcentage d'admission en faisant varier le R_0 [3]

sont les plus étudiés, du fait que l'antibiorésistance est l'un des phénomènes les plus préoccupants en milieu de soins (voir chapitre 6, l'antibiorésistance). La structure des modèles va alors être adaptée pour pouvoir modéliser chaque stratégie de contrôle. Le tableau 3.2, inspiré d'une revue publiée sur les modèles en milieux de soins [14], illustre pour quatre types de stratégies de contrôle une implémentation possible de modèle associée à des références de publications et aux résultats obtenus.

3.2.3 Modélisation et analyse économique

Peu de travaux publiés ont pris en compte les aspects économiques tout en modélisant dynamiquement la propagation d'un pathogène nosocomial et/ou son contrôle. Une recherche bibliographique systématique effectuée sur PubMed, en septembre 2018, nous a permis d'identifier seulement 12 modèles de ce type, listés

3.2. Modèles existants de la propagation des pathogènes nosocomiaux

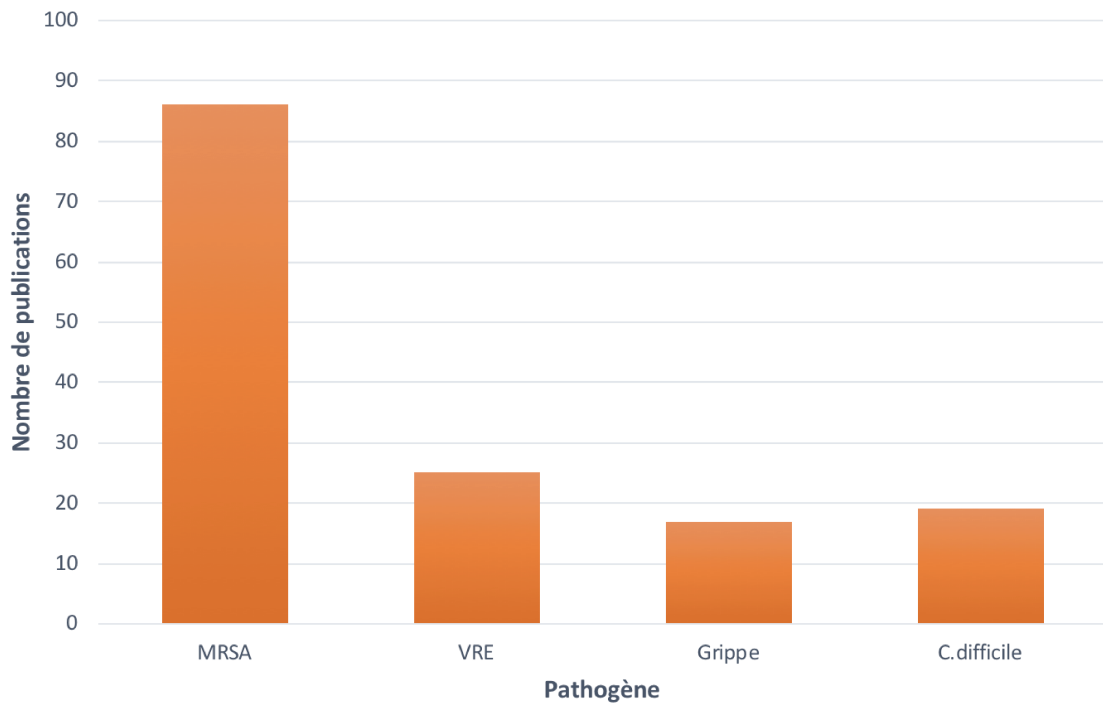


FIGURE 3.4 – Principaux pathogènes modélisés

Mesure de contrôle	Représentation du modèle	Exemple de résultat	Références
Isolement/Cohorting		Mesure de contrôle efficace	Austin 1999
Lavage de mains		Mesure de contrôle la plus efficace	Austin 1999, Hornbeck2012
Dépistage à l'admission		Réduction du nombre de patients infectés	D'Agata2012, Obolski2015
Exposition antibiotique		La réduction de l'exposition antibiotique permettrait de réduire fortement le nombre de colonisations en hôpital	Austin 1999, D'Agata2005, D'Agata2012

TABLE 3.2 – Modélisation possible de stratégies de contrôle des épidémies nosocomiales [14]

dans le tableau 3.3. Parmi ces modèles, près de la moitié concernent les SARM [71, 72, 73, 74, 75].

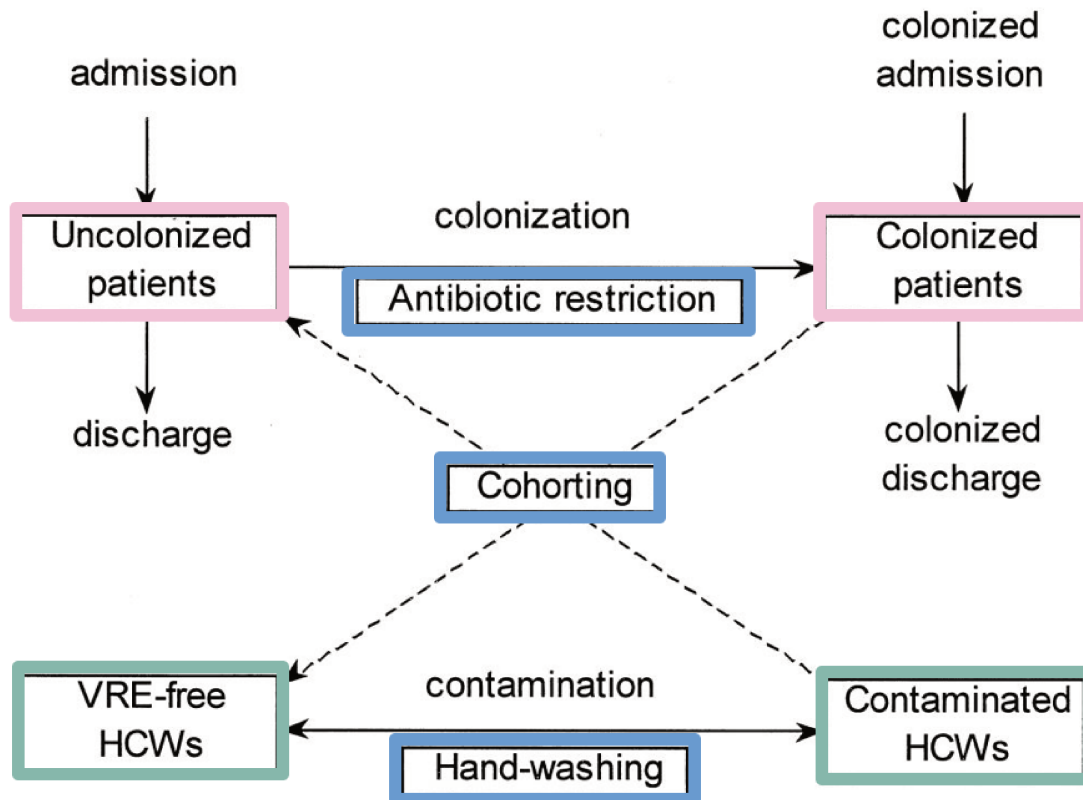


FIGURE 3.5 – Exemple de modèle de diffusion d’ERV dans une unité hospitalière de soins intensifs incluant d’évaluation de trois stratégies de contrôle : Le cohorting, l’hygiène des mains du personnel et la prise d’antibiotiques des patients^[3]

L’accès facilité à des données hospitalières de plus en plus détaillées, grâce au développement des systèmes d’information, a pu permettre au cours des dernières années d’introduire plus facilement des données économiques dans les modèles, expliquant la fréquence croissante de leurs publications. Néanmoins, l’approche économique en modélisation mathématique des infections associées aux soins demeure très rare, alors même que la prise en compte des ressources financières d’un milieu de soins est primordiale si on veut évaluer la capacité à instaurer des stratégies de contrôle efficacement.

3.2. Modèles existants de la propagation des pathogènes nosocomiaux

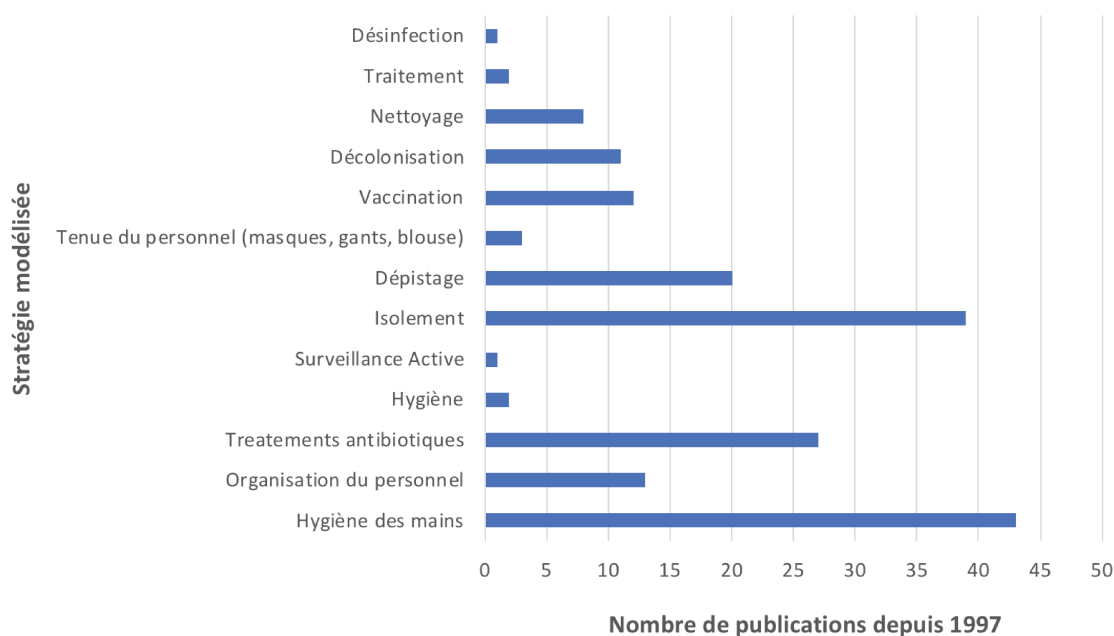


FIGURE 3.6 – Stratégies modélisées dans les modèles publiés depuis 1997^[4]

Année	Auteurs	Pays	Pathogène	Analyse	Références
2010	1- Lee BY et al.	1- USA	1- SARM	1- CE	1- [71]
	2- Lee BY et al.	2- USA	2- SARM	2- CE	2- [72]
2011	1- Robotham JV et al.	1- UK	1- SARM	1- CU	1- [73]
	2- Lee BY et al.	2- USA	2- Norovirus	2- CE	2- [76]
2013	Gurieva T et al.	Pays-Bas	SARM	CE	[74]
2014	Miller et al.	USA	IN	CE	[77]
2016	1- Nelson RE et al.	1- USA	1- <i>C.difficile</i>	1- CE	1- [78]
	2- Robotham JV et al.	2- UK	2- SARM	2- CE	2- [75]
2017	1- Kardas et al.	1- France	1- ESBL	1- CE	1- [79]
	2- Schechner et al.	2- Israel	2- <i>C.difficile</i>	2- CE	2- [80]
2018	1- Bartsch SM et al.	1- USA	1- CRE	1- CB	1- [81]
	2- de Boer et al.	2- Afrique du Sud Vietnam Australie	2- Grippe	2- CU	2- [82]

TABLE 3.3 – Publications d'évaluations médico-économiques. IN = Infections nosocomiales en général; CU = Coût-utilité; CE = Coût-efficacité; CB = Coût-bénéfice

Chapitre 4

Utilisation des données de réseaux dans les modèles de propagation des infections nosocomiales

4.1 Généralités sur les réseaux

Un réseau (ou un graphe) se définit par un ensemble de nœuds (ou sommets) connectés par des liens (ou arêtes). L'analyse théorique des graphes remonte au 18ème siècle avec les travaux d'Euler (problème des ponts de la ville de Königsberg) [83]. Les réseaux s'étudient dans une multitude de domaines (cartographie, chimie, biologie, sciences sociales, informatique etc) et ont montré leur utilité pour modéliser différents phénomènes (chemin le plus court pour accéder à un point, interactions moléculaires etc). Chaque nœud pourra alors représenter un individu, une molécule, un ordinateur, etc., et avoir un certain nombre d'attributs. Une arête connectera deux nœuds en fonction des liens qu'ils ont entre eux.

4.1.1 Définitions

Un graphe peut être dit "orienté" ou "non orienté" :

- dans un graphe dit "non orienté" (figure 4.1), les nœuds sont connectés entre eux sans orientation et la relation entre deux nœuds connectés est supposée être symétrique ;
- dans un graphe dit "orienté" (figure 4.2), les arêtes sont orientées et sont représentées sous forme de flèches ; la relation entre les deux nœuds connectés est supposée être asymétrique et aller dans le sens de la flèche.

Un graphe peut également être pondéré (figure 4.3) ; dans ce cas, un poids est

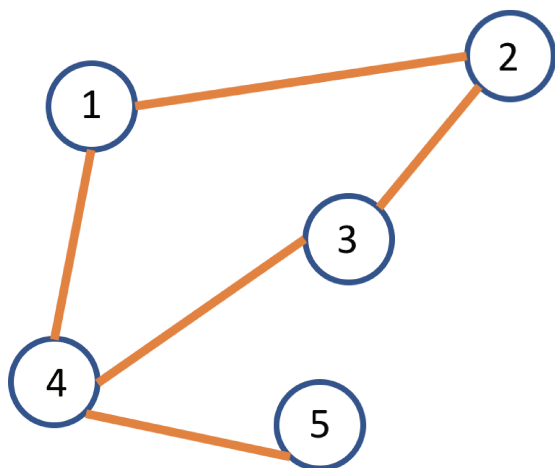


FIGURE 4.1 – Schéma d'un graphe non orienté

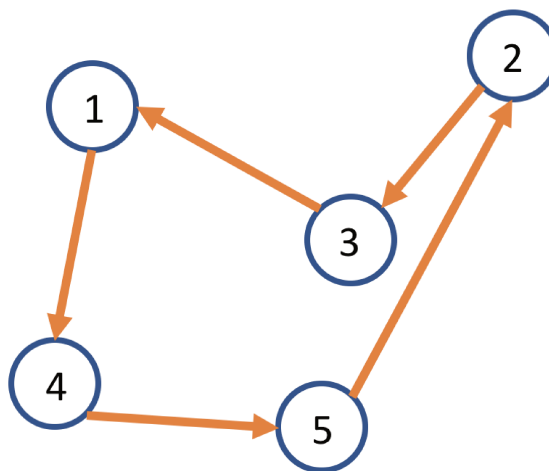


FIGURE 4.2 – Schéma d'un graphe orienté

associé à chaque arête. Ce poids permettra de décrire l'importance de la relation entre deux nœuds connectés.

La science des réseaux vise à décrire et analyser les propriétés d'un graphe donné. Une large gamme d'indicateurs est disponible pour cela, notamment :

- la taille d'un réseau (nombre total de nœuds)
- la densité d'un réseau (nombre de nœuds connectés à un nœud donné) ; pour un réseau orienté, cette notion se décline en degré entrant et degré sortant.
- la centralité, c'est-à-dire le ou les nœuds ayant un nombre important de connexions.

Enfin, la centralité d'un nœud donné au sein d'un réseau peut être mesurée à l'aide de différents indicateurs (degré de centralité, intermédiarité, proximité, etc)[\[84\]](#)

4.1.2 Utilisation des réseaux en épidémiologie

Au delà de la description et de l'analyse des caractéristiques des réseaux impliqués dans ces dynamiques épidémiologiques, des modèles mathématiques de diffusion peuvent être développés sur ces réseaux. Par exemple, le modèle SIR décrit dans le chapitre précédent peut être utilisé pour cela ; chaque nœud, représentant un individu, aura, alors un statut S, I ou R, et la diffusion se fera selon arêtes du réseau[\[85\]](#).

Les réseaux ont ainsi commencé à être utilisés dans le domaine de l'épidémiologie dans les années 1980, pour étudier la diffusion des maladies sexuellement transmissibles, notamment le VIH[\[86\]](#). Il s'agissait alors de décrire les réseaux de partenaires sexuels de manière réaliste ; en effet, la structure de ces réseaux joue un rôle fondamental dans la dynamique de diffusion de ces maladies.

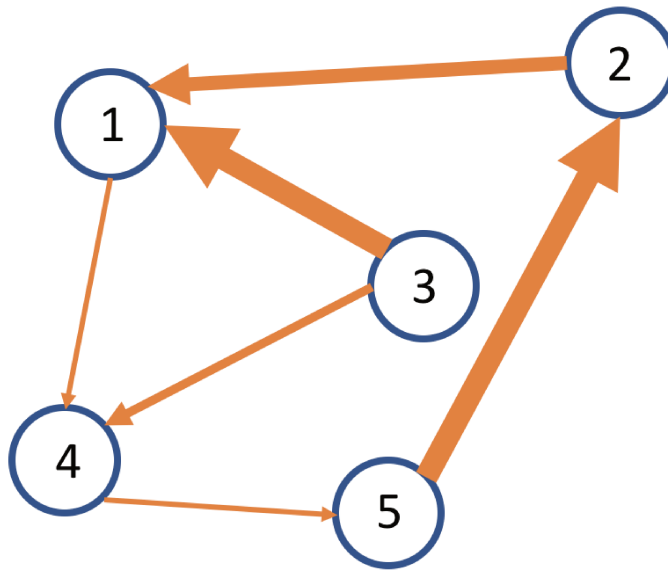


FIGURE 4.3 – Schéma d'un graphe pondéré

4.1.3 Données sur les réseaux épidémiologiques : innovations récentes

La nature des données de réseaux est de plus en plus variée ; ces données ne proviennent plus forcément d'une source purement épidémiologique ou médicale [87]. Avec le développement des technologies et des capacités de stockage de l'information, nous produisons des données de réseaux par le biais des téléphones portables, localisant notamment notre position géographique à un instant t ; à travers des sites web, en communiquant des données relatives à un individu ainsi que les réseaux sociaux tels que Facebook et Twitter où les gens communiquent leur état de santé entre autres.

4.2 Réseaux en milieux de soins

Dans le contexte spécifique des infections nosocomiales, deux types de réseaux peuvent être décrits : des réseaux de contacts inter-individuels au sein d'un établissement de soins et des réseaux de transferts inter-établissements ou inter-service de soins.

4.2.1 Réseaux de contacts

Les réseaux de contacts vont se concentrer sur les interactions entre individus : Entre patients, entre résidents d'un EHPAD, entre professionnels travaillant dans un

milieu de soins (soignants ou non soignants) et entre personnels et patients/résidents. Ces réseaux peuvent être représentés par des graphes orientés comme non orientés. A partir des données recueillies sur les contacts entre individus au sein d'un établissement de soins, on pourra tenter de reconstruire des chaînes de transmission. Ainsi, dans le graphe de contacts représenté sur la figure 4.4, on voudrait identifier l'infecteur le plus probable du patient 4. En rouge, sont représentés les patients malades, en bleu les patients sains. Le patient index est le patient 2. On peut alors calculer la distance dans le réseau entre le patient 4 et les autres patients infectés. Deux chemins sont possibles entre le patient index et le patient 4 :

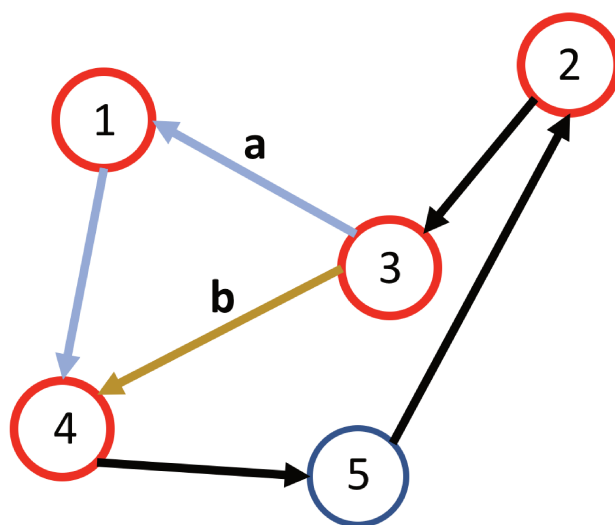


FIGURE 4.4 – Chemins possibles de contamination du patient 4

- Le chemin **a** : Le patient 2 a contaminé le patient 3, qui lui-même aurait contaminé le patient 4.
- Le chemin **b** : Le patient 2 a contaminé le patient 3, qui lui-même a contaminé le patient 1, qui lui-même aurait contaminé le patient 4.

L'infecteur le plus probable du patient 4 va alors être le patient 3 car le chemin b est plus court que le chemin a. Pour confirmer cette hypothèse, des données temporelles détaillant sur les dates de contacts sont indispensables.

Sources de données

Les sources de données nécessaires à la reconstruction d'un réseau de contact en milieu de soins se sont améliorées en termes d'accessibilité mais également qualitativement. Les premières données recueillies sur ces réseaux de contacts inter-individuels et utilisées dans un modèle dynamique de transmission d'un pathogène nosocomial provenaient d'observations directes du comportement des individus concernés en

termes de contacts à l'aide de méthodes de "shadowing" (observations directes d'interactions entre patients et personnels de santé) [4, 88, 89, 90, 91]. Autre moyen de collecte, des questionnaires effectués aux personnes concernées (patients/résidents et/ou personnel soignant et non soignant) afin de quantifier de manière plus générale les interactions entre individus [92, 50]. Les avancées technologiques ont permis de stocker ces données et de pouvoir directement les récupérer dans les sources de données médicales administratives des établissements de santé. Enfin, depuis les années 2000, des capteurs (par exemple RFID) sont utilisés pour capturer en temps réel les proximités inter-individuelles. Ceci permet de connaître de manière plus précise et temporelle, le moment et la durée d'un contact. Les proximités mesurées sont définies comme des interactions entre deux personnes, à, une distance inférieure à une limite fixée (ex. 1m50), et, pendant une durée supérieure ou égale à un minimum fixé (ex. 30 secondes) [93, 94, 95, 96].

4.2.2 Réseaux de transferts

L'importance des transferts de patients dans la dynamique de diffusion des pathogènes nosocomiaux à un niveau régional ou national a été soulignée dès les années 2000 [97]. Les réseaux de transferts de patients décrivent le déplacement d'un patient ou d'un groupe de patients d'un établissement de santé vers un autre, ou d'un service vers un autre au sein d'un même établissement. Ils s'illustrent par des graphes orientés et pondérés, comme sur la figure 4.5 : dans cet exemple, un ou plusieurs patients de l'hôpital A sont transférés vers les hôpitaux B et C et aucun patient de ces derniers ne sont transférés.

Sources de données

Les sources de données sur les transferts de patients proviennent généralement des bases de données médicales administratives, informant sur les services où les patients ont séjourné, leur date d'admission et de sortie. A l'échelle régionale et nationale, les bases de données de surveillance détaillent sur les transferts d'un hôpital vers un autre. C'est le cas en France du programme de médicalisation des systèmes d'information ou PMSI, rendu obligatoire depuis 1996 pour les hôpitaux des secteurs publics et privés. Les informations collectées par l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation, détaillent sur les activités par séjour ou par semaine de prise en charge de chaque patient hospitalisé, permettant de lier ses différentes hospitalisations. Le patient est associé à un identifiant afin de conserver

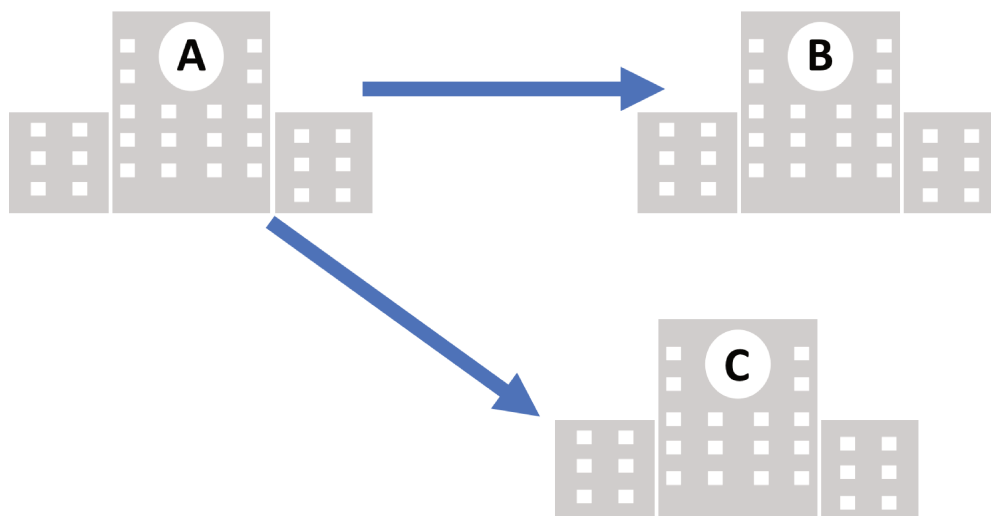


FIGURE 4.5 – Représentation schématique de transferts entre trois hôpitaux

l'anonymat.

4.3 Le rôle des réseaux en modélisation mathématique dynamique de la diffusion des pathogènes en milieu de soins

L'utilisation de données de réseaux pour modéliser la transmission d'un pathogène nosocomial est récente, le premier travail de ce type datant de 2002 [89]. Les données issues de réseaux améliorent la précision des prédictions d'un modèle de diffusion d'un pathogène en milieu de soins. En effet, lorsqu'on veut étudier sa propagation, à travers le développement d'un modèle individu-centré ou compartimental, cela nécessite la calibration de différents paramètres comme expliqué dans le chapitre 3. L'apport de données réelles issues de réseaux permet de modéliser de manière réaliste les interactions possibles au sein d'un milieu de soins.

L'étude des réseaux contribue au calcul du paramètre R_0 , correspondant au nombre attendu de cas infectés secondaires à partir d'un cas au début d'une épidémie. Elle permet également de localiser les endroits (ou nœuds) les plus riches en contacts et notamment d'identifier les établissements de soins les plus fréquentés [19, 98]. L'apport de ces données dans un modèle dynamique de la transmission d'un pathogène en milieu de soins permet de calculer des taux de contacts, des taux de transferts, des probabilités de contacts à l'échelle d'un individu, de transfert d'un patient d'être déplacé dans un autre service de soins voire dans un autre établissement de soins

au plus près de la réalité. La connaissance du réseau dans la modélisation de ce phénomène est important dans la compréhension de la propagation des pathogènes en milieux de soins et afin de pouvoir évaluer et proposer des stratégies de contrôles réalistes. L'avantage de l'utilisation de ces données de réseaux est de pouvoir informer des modèles plus complexes, et l'approche individu-centrée (ou modèle agent) est la plus appropriée pour intégrer au mieux ces données.

4.4 Résumé et objectifs du premier article

Les développements technologiques ont rendu plus accessibles la collecte et le stockage des données dans les établissements de soins. Les bases de données hospitalières se sont améliorées, sont plus complètes et par conséquent riches en informations. Le développement d'outils technologiques tels que les capteurs apportent également plus d'informations sur les déplacements des patients et interactions entre individus au sein d'un établissement de soins et ainsi construire des réseaux de contacts et de transferts. La disponibilité de ces nouvelles données permettent aux chercheurs d'améliorer leurs modèles et de ce fait, de développer des modèles plus réalistes dans l'étude de la dynamique de propagation des pathogènes en milieux de soins.

Ce premier article présente une revue systématique des publications présentant des modèles mathématiques dynamiques de diffusion des pathogènes en milieux de soins au cours du temps. A partir des articles sélectionnés, nous avons effectué une analyse plus approfondie des publications de modèles ayant utilisé des données réelles issues de réseaux de contacts ou de transferts, afin de d'identifier leurs objectifs, les pathogènes modélisés, le formalisme mathématique utilisé, les pays ciblés, les sources de données utilisées, les paramètres estimés et la validation des modèles. Cette revue met en lumière une augmentation du nombre de modèles utilisant les données de réseaux au cours de ces dernières années et une meilleure compréhension des dynamiques de diffusions des pathogènes en milieux de soins. Cependant, ils demeurent restreints à un nombre limité de pathogènes (SARM pour la plupart) et concernent en particulier les pays développés (États-Unis, Royaume-Uni, Pays-Bas, France). Cela peut s'expliquer par la difficulté de collecter des données épidémiques dans d'autres contextes. Au vu du panel de pathogènes menaçants en milieux de soins, il faudra à l'avenir élargir le développement de modèles dynamiques sur un plus grand nombre de pathogènes.

4.5. Article 1 : Mathematical models of infection transmission in healthcare settings :
recent advances from the use of network structured data

4.5 Article 1 : Mathematical models of infection transmission in healthcare settings : recent advances from the use of network structured data



Mathematical models of infection transmission in healthcare settings: recent advances from the use of network structured data

Rania Assab^{a,b,*}, Narimane Nekkab^{a,b,c,*}, Pascal Crépey^{c,d,e}, Pascal Astagneau^f, Didier Guillemot^{g,h,i,j}, Lulla Opatowski^{g,h,i}, and Laura Temime^{a,b}

Purpose of review

Mathematical modeling approaches have brought important contributions to the study of pathogen spread in healthcare settings over the last 20 years. Here, we conduct a comprehensive systematic review of mathematical models of disease transmission in healthcare settings and assess the application of contact and patient transfer network data over time and their impact on our understanding of transmission dynamics of infections.

Recent findings

Recently, with the increasing availability of data on the structure of interindividual and interinstitution networks, models incorporating this type of information have been proposed, with the aim of providing more realistic predictions of disease transmission in healthcare settings. Models incorporating realistic data on individual or facility networks often remain limited to a few settings and a few pathogens (mostly methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*).

Summary

To respond to the objectives of creating improved infection prevention and control measures and better understanding of healthcare-associated infections transmission dynamics, further innovations in data collection and parameter estimation in modeling is required.

Keywords

hospital-acquired infections, mathematical modeling, networks, systematic review, transmission

INTRODUCTION

Despite advances in biology and medicine, the burden of healthcare-associated infections (HAIs) has increased over the last decades [1]. Indeed, HAIs are the most frequent adverse event in health-delivery settings affecting up to one in three patients in ICU in developed countries [1]. The associated costs are estimated to be seven billion euros in Europe, and approximately six and a half billion dollars in the US [2–4], where 722 000 HAIs occur yearly in acute-care hospitals, resulting in 75 000 deaths [5].

The HAI burden stems notably from the emergence and spread of virulent infectious agents. Multidrug-resistant bacteria such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE), and viruses such as influenza, severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and Ebola have become of concern for public health authorities in most countries [1]. Prevention measures such as hand

hygiene, isolation, antibiotic restrictions, staff cohorting, and surveillance may significantly impact HAI rates, decreasing in particular MRSA and *Clostridium difficile* incidence by more than 70% [5].

^aLaboratoire MESuRS, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, ^bUnité PACRI, Institut Pasteur, Paris, ^cDépartement d'Epidémiologie et de Biostatistiques, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Rennes, ^dUMR IRD 190, INSERM, EHESP, Aix-Marseille University, Marseille, ^eUPRES-EA 7449 REPERES, Recherche en Pharmaco-Epidémiologie et Recours aux Soins, EHESP, Université de Rennes 1, Rennes, ^fCentre de prévention des infections associées aux soins (C-CLIN), APHP, Paris, ^gUniversité Versailles St Quentin, Versailles, ^hInstitut Pasteur, Paris, ⁱINSERM UMR1181, B2PHI and ^jUnité Fonctionnelle de Santé Publique, APHP, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches, Paris France

Correspondence to Rania Assab, 292 Rue Saint-Martin, F-75003 Paris, France. Tel: +33153018069;

e-mail: rania.assab@cnam.fr, narimane.nekkab@cnam.fr

*Rania Assab and Narimane Nekkab contributed equally to this article.

Curr Opin Infect Dis 2017, 30:410–418

DOI:10.1097/QCO.0000000000000390

KEY POINTS

- Mathematical models of infections in healthcare settings have become more frequent over the years.
- Increasing trends of models based on real data on networks of individuals or facilities are due to perceived usefulness as tools for infection prevention and control, increased availability of digitalized medical records or surveys, and development of sensor technology
- The range of pathogens, settings, and situations explored by these models remains to this day highly restrictive which may reflect limited data availability, historical importance of certain infections (i.e., MRSA), and high-risk HAI settings that require more intensive HCW training and precautions (i.e., ICUs).
- The main contributions of models in terms of using real data on networks are to develop more innovative and realistic HAI control strategies and to better understanding the impact of social networks on HAI spread.

DEFINITIONS

- **Compartmental model:** a model where a population is subdivided into groups corresponding to a status. For example, the susceptible-infected-recovered model is a basic compartmental model composed of three groups of people with the following status: susceptible, infected, and recovered. Each compartment contains a certain number of people from the population presenting the status.
- **Agent-based model:** rather than grouping people in a compartment in terms of their status, the agent-based model studies each individual separately. These models commonly study the connections between individuals (patients and/or HCWs) with each other in terms of a shared environment (ward, room) or through their contacts (direct, indirect).
- **Deterministic model:** a model in which the output is fully determined by the initial conditions and parameter values (usually a compartmental model formulated using differential equations).
- **Stochastic model:** a model including inherent randomness, in which, for a given set of initial conditions and parameter values, an output distribution is provided to account for uncertainty in predictions (often used for small populations in which random fluctuations are important).
- **Social network:** a network with components and links, and within the scope of our review, they are either contact networks of healthcare workers (nurses, physicians and so on) and patients or of hospitals that are linked by their patient transfers.
- **Social network analysis:** in the case of our review, it is the assessment of the contacts or healthcare system structures which can help identify 'super-spreaders' that are highly linked and have the most potential to spread disease in the network.

Mathematical models have provided a theoretical framework for understanding complex transmission dynamics within healthcare settings for over 15 years [6–9]. Furthermore, they provide a quantitative approach to estimating the impact of various infection control strategies and their combined effects [6,7,9,10].

Over recent years, detailed data informing on the interactions between patients and healthcare workers (HCWs) or patient transfers within and between healthcare settings have been integrated in such models. Patients transfers between hospitals have been increasingly studied [11], as well as data on contacts between patients and HCWs, in particular, digital trace measuring face-to-face proximity [12,13] or individual movements [14].

Here, we conduct a systematic review of mathematical models in healthcare settings using such real data on networks within institutions and between institutions. We present an overview of the methodological specificities related to the integration of network data in the different modeling studies and we study how they may improve our understanding and predictive capacity of HAI spread in healthcare settings.

METHODS

We conducted a systematic search in three different databases: MEDLINE (1946 to present), Web of Science Core Collection (1956 to present), and Institute of Electrical and Electronic Engineers (IEEE) Xplore Digital Library (1893 to present). Results included all articles published until 26 January 2017, the final day of the search. All results from the search query were independently screened by two reviewers for inclusion criteria eligibility and selection after review of titles, abstracts, and then full texts. Query structure, inclusion and exclusion criteria can be found in Appendix 1 and 2, <http://links.lww.com/COID/A20>.

We defined four lists to classify our selection results:

- (1) L: all studies meeting our first two inclusion criteria comprising of all mechanistic models of pathogen transmission within healthcare settings. We use the term 'HAI' in a generic and inclusive way to encompass multidrug-resistant organisms such as MRSA, ESBL (extended-spectrum beta-lactamases) producers, influenza, and VRE (vancomycin-resistant enterococci) among other pathogens.
- (2) L₁: all studies from list L incorporating real contact data (within institutions).
- (3) L₂: all studies from list L incorporating real transfer data (between institutions and/or wards).

(4) L_3 : all studies from list L that incorporate explicit contact or transfer network structure in healthcare settings without real data.

All studies using real data (L_1 and L_2) were analyzed regarding various characteristics such as pathogen studied, data sources, and model parameters. We also compared L_1 and L_2 models characteristics with L models characteristics using Fisher exact and χ^2 statistical tests.

RESULTS

Our search retrieved a total of 5653 distinct records from the three databases (Fig. 1). After screening titles and abstracts, a total of 216 studies were selected for list L, including eight papers added through reference searching. From this list, we identified a total of 28 models using intra-hospital contact data (L_1) [15–40,41[■],42[■]], 26 models using inter or intrahospital transfer data (L_2) [43,44[■], 45–58,59[■],60–66,67[■],68], and 22 contact or transfer network healthcare models without real data (L_3) [69–90].

Publication trends

Publication of mathematical models of pathogen spread in healthcare settings has greatly increased in recent years (Fig. 2; $P < 10^{-11}$, Spearman’s rank correlation). The first models including real network data were published in 2002 and used directly observed within-hospital data on inter-individuals contacts [31,34]; the first model including data on interfacility transfers was published in 2007 [47].

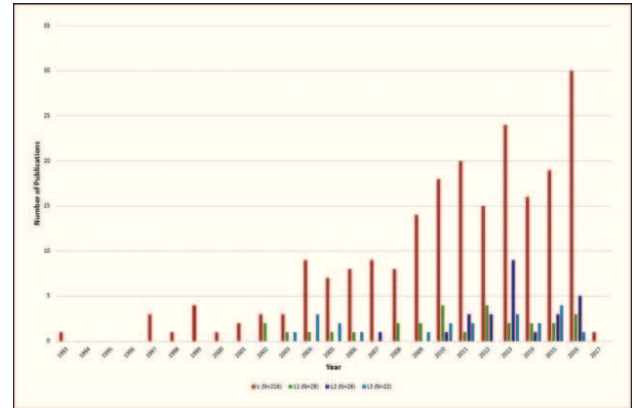


FIGURE 2. Number of mathematical models of healthcare-associated infections spread in healthcare settings published over time. The total of all models published (L, in red), those using real contact data (L_1 , in green), those using real transfer data (L_2 , in purple), and those focusing on the impact of social networks without real data (L_3 , in blue) are depicted.

From these first publications on, the number of yearly published L_1 ($P=0.03$, Spearman’s rank correlation) and L_2 ($P=0.02$, Spearman’s rank correlation) models have been increasing. Overall, since 2002, L_1 and L_2 models represent 27% of L models, with an increasing portion of L_2 models (Suppl Figure 1, <http://links.lww.com/COID/A20>).

Pathogens studied and epidemic situations

MRSA was the most studied pathogen in L_1 and L_2 models (44.1%) followed by: influenza (13.6%), vancomycin-resistant *Enterococci* spp. (8.5%), HAIs in general (8.5%), *C. difficile* (5.1%) and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (5.1%; Fig. 3).

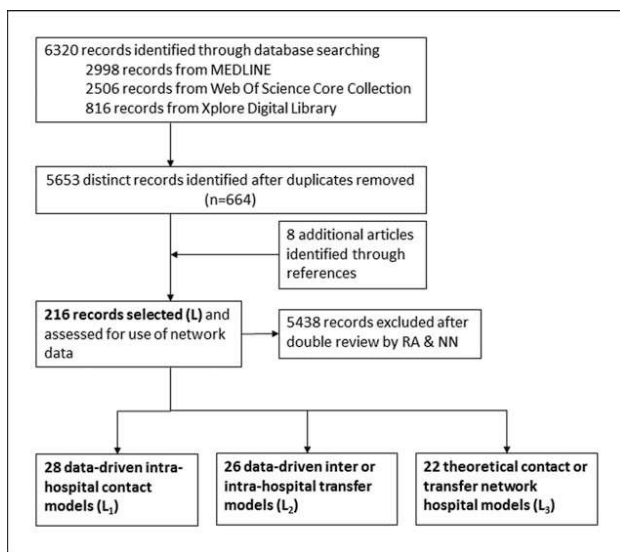


FIGURE 1. PRISMA diagram reviewing literature sources for mathematical models that examined the transmission dynamics in healthcare settings.

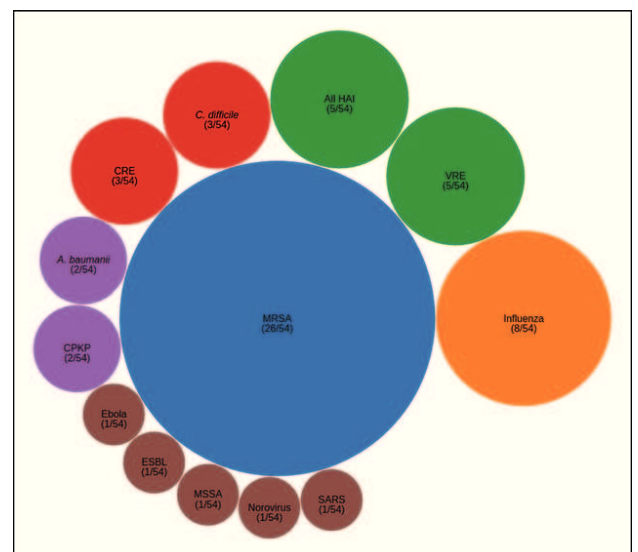


FIGURE 3. Pathogens modeled in models using real contact (L_1) or transfer data (L_2).

The distribution of pathogens studied in L_1 and L_2 models did not differ significantly from that observed in all models ($P=0.09$, Fisher exact test).

In general, L_1 and L_2 models either simulated outbreaks of these pathogens in a susceptible population or assessed the impact of long-term infection prevention and control on the ongoing epidemic of prevalent HAIs.

Healthcare settings

Out of 54 L_1 and L_2 models, 49 (91%) took place in acute-care settings (Table 1a). The mean number of healthcare settings in general included in the models was 122 [range: 1–3306], with a median at one of L_1 and at 98 of L_2 models. Ward-level description of HAI spread was present in 35% of publications (19/54), of which most modeled one ICU (Table 1b). Only Karkada *et al.* [58] study was an outlier, analyzing a total of 3306 ICUs in the US. L_1 models had a median study size of 100 patients [range: 2–3329] and 34 HCWs [range: 1–19508]. L_2 models incorporated a median of seven million transfers [range: 130 000–13 million].

Data sources

All transfer data were collected using electronic patient records such as national medical and surveillance registers [43,53,54], hospital discharge summaries [45,47–49,51,60,62,65], or insurance databases [58]. Data used to collect the contact

patterns between patients and HCWs came from four main sources: shadowing – direct observation of interactions between patients and HCWs, surveys, medical records, and individual wireless proximity sensors recording the identity of other sensors located in a close area. Historically, between 2002 and 2006, shadowing was the first source of data on contact networks in healthcare settings (Fig. 4) [20,31,32,34,37]. During the period 2007–2011, new methods of contact data collection appeared such as medical records [19,25,28] and surveys [17,18,38,40,41]. Finally, following technology innovations, proximity sensors were introduced in four studies published over the period 2012–2016 [24,35,36,42].

Types of models

L_1 and L_2 models were mostly agent based, rather than compartmental (43 vs. 12 models), and stochastic, rather than deterministic (53 vs. 4 models) [39]. These were significant differences with L models ($P < 10^{-5}$, χ^2 test).

Model objectives

L_1 and L_2 models all aimed at either assessing control interventions or better understanding HAI spread and the impact of social networks. Inclusion of data on social networks allowed simulating more innovative and realistic infection prevention and control strategies, including heterogeneous

Table 1. Type of (a) healthcare settings and (b) wards modelled in L_1/L_2 models: total number of published models and corresponding references. Five articles model studied both nursing homes and hospital settings (a)

(a)		
Healthcare setting	Number	References
Hospitals	49	[15–23,26–37,39,41 [■] ,42 [■] ,43,44 [■] ,45–50,52–58,59 [■] ,60–66,67 [■] ,68]
Long-term care	Nursing homes	9
	Tertiary care	4
		[25,38,40,44 [■] ,45,60,63,66,68]
		[24,51,67 [■] ,68]
Total	62 (54 distinct articles)	
(b)		
Ward	Number	References
Emergency	1	[39]
General ward	4	[17,22,42 [■] ,52]
Geriatric	1	[18]
Hemodialysis	1	[31]
ICU	10	[16,20,26,34,35,39,41 [■] ,52,58,67 [■]]
Pediatric	1	[36]
Surgical	1	[21]
Total	19	

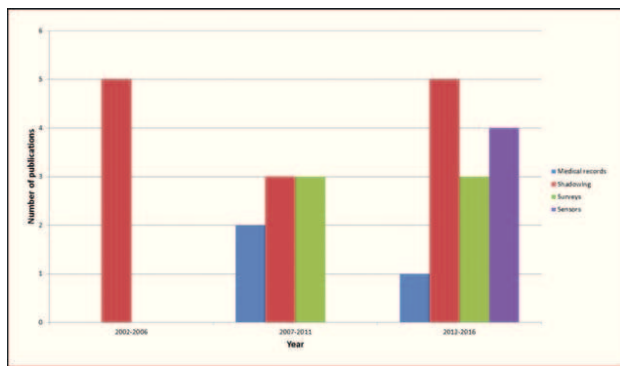


FIGURE 4. Contact data collection sources in models using real contact data (L_1): changes over time.

hand-hygiene compliance or cohorting levels [16,19,22,27,31,32,34,35]. Hand-hygiene compliance was the most common intervention studied [20,22,27,29,31,34,35,37,39,40,41,46,56], along with antibiotic exposure [32,33], targeted or screening of patient groups or universal screening of all patients at admission [48,51,57], isolation [26,46,57], and HCW vaccination [17–19]. Other models explored the role of patient-HCW interactions through variations in cohorting by modifying patient: HCW ratios [16,31,34], social interactions in hospitals [24,28,36], and hospital system-wide spread and control through patient movement [45,47–50,59,60–66]. In addition, data on transfers within a healthcare network gave insights into sentinel selection for development of more effective sentinel surveillance systems [43,50,55,58] and supported improved coordinated regional control [23,45,59,61,68]. Finally, some models explicitly assessed the underlying network structure of interactions through social network analyses of patient flows in hospitals [19,23,30,35,87,89] and between hospitals [50,53–55,58,64,65].

Parameter estimations and model cross-validation

Around 17% of L_1 or L_2 studies included model parameter estimation using observed infection or colonization data, rather than simple calibration or using values from the literature. Model predictions were rarely cross validated with independent datasets (eight publications overall). In these aspects, L_1 and L_2 models did not differ from L models in general.

DISCUSSION

Mathematical models of infections in healthcare settings have become more frequent over the years. This increase may be because of multiple factors

including perceived usefulness of models as tools for understanding the impact of infection prevention and control in the health field, for understanding drivers of recent major epidemics such as the 2002–2003 SARS outbreak [15,78,91,92] and the 2014–2015 Ebola epidemic [42,93–95], or growing awareness of factors contributing to the global impact of antibiotic resistance [96]. In parallel, increased availability of digitalized medical records or surveys, and development of sensor technology to monitor interindividual contacts provide researchers with the means to build more realistic models.

Review scope and limitations

In this systematic review, we conducted an exhaustive search of articles studying pathogen spread in healthcare settings through mathematical modeling. Using complementary databases (PubMed, Web of Science, and IEEE Xplore Digital Library) was important and necessary to find the articles analyzed in this review.

However, this review was subject to some limitations. Given that the scope of this review involves both health sciences and computational biology, we could have included more databases in the computer science field. In addition, we only considered publications in English and French, which may have limited the variety of country settings. Statistical models were excluded because they did not meet the objective of the review; however, these models may also improve the understanding of transmission dynamics of pathogen spread in healthcare settings.

Main results of the review and implications for future work

Several points which have been raised by our review may lead to recommendations for future modeling work. The range of pathogens, settings, and situations explored by models based on real data on networks of individuals or facilities remains to this day highly restrictive. Hence, the increased realism in the description of social networks is counterbalanced by the current limitations in the range of investigated questions.

First, 80% of L_1/L_2 models were set in a four developed countries (the US, UK, the Netherlands, and France), while L models considered a wider variety of countries (Suppl Figure 2, <http://links.lww.com/COID/A20>). This can be explained by their use of more advanced data management technologies, resulting in a better availability of relevant data, as well as by the presence of a very active community of modelers. However, HAIs also represent a major issue in developing countries,

mainly due to high antimicrobial resistance levels and difficulties to afford second-line treatments [97]. Future work should take these settings into account.

Second, the most studied pathogen was MRSA, followed distantly by influenza, HAIs in general and vancomycin-resistant enterococci. Although this was true of all models of HAI spread, the domination of MRSA was even stronger in models incorporating data on observed networks. This may be explained by the large amount of available epidemiological data on MRSA in healthcare settings, reflecting the historical importance of MRSA in HAIs. In addition, data on MRSA carriage are easily collected from nasal or other surveillance swabs, while other pathogens such as *Enterobacteriaceae* require rectal swabs, which can be more difficult to obtain. Although MRSA has indeed represented a major threat over the last decades, the incidence of MRSA infections currently seems to be declining in most developed countries, [97] yet other multiresistant bacteria such as ESBL-producing *Enterobacteriaceae* become more prevalent [98,99]. Future models should definitely consider a wider range of pathogens.

Third, the vast majority of L_1 and L_2 models were set in acute-care settings, with most ward-level descriptions taking place in ICUs. ICUs are frequently modeled because of their high risk of HAIs, raised by a high number of invasive procedures in critical-state patients, and require well informed recommendations regarding control interventions. Consequently, research funding in ICUs is more prevalent and both data collection and implementation of control interventions are facilitated by better informed ICU HCWs compared with other wards. However, HAIs are also an issue in other types of hospital wards, in which lower HCW-to-patient ratios and decreased risk awareness may lead to HAI outbreaks. On the health systems-level, the majority of L_2 models described networks of hospitals linked by their shared patients; only a few recreated transfer networks between the wards of a given hospital to study how the impact of infection prevention and control interventions may vary depending on hospital ward specialties [46,51]. Intrahospital spread has been shown to be one of the major reasons for transmission of SARS in Toronto, Canada, and Taiwan and MERS-CoV in Alhasa, Saudi Arabia, and Korea [100–102]. Future research should attempt to include ward-level modeling as it provides more specific and realistic patients and HCW interactions that are overlooked when modeling at the hospital level, and take into account wards other than ICUs.

Additionally, models of HAI spread in settings outside acute-care should be developed. For instance,

the importance of nursing homes in the overall spread of HAIs has been underlined. Factors such as long length-of-stay of nursing home residents have been shown to play an important role in both driving sustained endemics of infections and increasing the risk of epidemics in entire healthcare networks [44,60,63]. Similarly, the impact of transmission in [28] or readmission from [47] community settings on HAI transmission in healthcare settings is rarely assessed among models using real data. Research should focus on modeling nursing home and community settings with collected data to better understand the complexity of interactions within healthcare networks and their impact on transmission dynamics in healthcare settings.

Another important issue is the inclusion of observed colonization or infection data in modeling works to calibrate or validate model predictions. Although models incorporating data on interindividual contacts or patient transfers are more likely to have access to patient medical records or disease status from HCWs, parameter estimation and model validation using colonization or infection data remains rare overall. A major objective of future research should be to include observed infection or carriage data collected simultaneously with the network data, among the same individuals. Another benefit of simultaneously collecting contact or transfer data and infection data would be the possibility of assessing the pertinence of network data to help predict HAI spread. Indeed, although most published models using network data implicitly assume that interindividual contact and/or inter-facility patient transfer networks drive HAI spread, other factors may impact pathogen diffusion in healthcare settings. Depending on the involved pathogen, environmental contamination for instance may play a major part. It is therefore of the utmost importance to further investigate what portion of the pathogen-specific diffusion risk may be explained by network data [24].

CONCLUSION

Our review assessed the use of contact and transfer network data in models over time and its impact on understanding infection transmission dynamics in healthcare settings. Models incorporating such data were limited to a small number of countries, settings, and pathogens, while there is a steady emergence of network graphs to study the contact and structure of patient movement and interactions with HCWs. These models give new insights into more effective HAI prevention and control strategies in both endemic and epidemic situations. Further innovations in data collection and use in modeling

are required to improve understanding of transmission dynamics to reinforce existing recommendations and evaluate new control strategies.

Acknowledgements

None.

Financial support and sponsorship

The work was supported in part by the PRINCEPS program from the Sorbonne-Paris Cité University.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES AND RECOMMENDED READING

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

1. Report on the burden of endemic healthcare-associated infection worldwide. Geneva: WHO; 2011.
2. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, *et al.* Burden of endemic healthcare-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011; 377:228–241.
3. ECDC. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008: report on the state of communicable diseases in the EU and EEA/EFTA countries. 2008
4. Scott RD. The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and the benefits of prevention. Atlanta, GA; 2009
5. HAI data and statistics. <http://www.cdc.gov/HAI/surveillance/?con=&dom=prime&src=syndication>. (Accessed 28 April 2017)
6. Bonten M, Austin D, Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals: mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1739–1746.
7. Grundmann H, Hellriegel B. Mathematical modelling: a tool for hospital infection control. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:39–45.
8. Opatowski L, Guillemot D, Boelle P, Temime L. Contribution of mathematical modeling to the fight against bacterial antibiotic resistance. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24:279–287.
9. van Kleef E, Robotham J, Jit M, *et al.* Modelling the transmission of healthcare associated infections: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2013; 13:13.
10. Gingras G, Guertin MH, Laprise JF, *et al.* Mathematical modeling of the transmission dynamics of *Clostridium difficile* infection and colonization in healthcare settings: a systematic review. *PLoS One* 2016; 11.
11. Ciccolini M, Donker T, Kock R, *et al.* Infection prevention in a connected world: the case for a regional approach. *Int J Med Microbiol* 2013; 303:380–387.
12. Cattuto C, Van den Broeck W, Barrat A, *et al.* Dynamics of person-to-person interactions from distributed RFID sensor networks. *PLoS One* 2010; 5:5.
13. Isella L, Romano M, Barrat A, *et al.* Close encounters in a pediatric ward: measuring face-to-face proximity and mixing patterns with wearable sensors. *PLoS One* 2011; 6:6.
14. Huang S, Avery T, Song Y, *et al.* Quantifying interhospital patient sharing as a mechanism for infectious disease spread. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:1160–1169.
15. Nishiura H, Kuratsugi T, Quy T, *et al.* Rapid awareness and transmission of severe acute respiratory syndrome in Hanoi French Hospital, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73:17–25.
16. Wang X, Chen Y, Zhao W, *et al.* A data-driven mathematical model of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* transmission in an intensive care unit. *Sci Rep* 2015; 5:8.
17. van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, Wallinga J. Modeling the effects of influenza vaccination of healthcare workers in hospital departments. *Vaccine* 2009; 27:6261–6267.
18. van den Dool C, Bonten MJ, Hak E, *et al.* The effects of influenza vaccination of healthcare workers in nursing homes: insights from a mathematical model. *PLoS Med* 2008; 5:1453–1460.
19. Ueno T, Masuda N. Controlling nosocomial infection based on structure of hospital social networks. *J Theor Biol* 2008; 254:655–666.
20. Triola MM, Holzman RS. Agent-based simulation of nosocomial transmission in the medical intensive care unit. In 16th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems: IEEE: 2003:284–288
21. Syypa V, Psychogiou M, Bouzala GA, *et al.* Transmission dynamics of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and anticipated impact of infection control strategies in a surgical unit. *PLoS One* 2012; 7:7.
22. Raboud J, Saskin R, Simor A, *et al.* Modeling transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients admitted to a hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:607–615.
23. Polgreen PM, Tassier TL, Pemmaraju SV, Segre AM. Prioritizing healthcare worker vaccinations on the basis of social network analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:893–900.
24. Obadia T, Silhol R, Opatowski L; I-Bird Study Group, *et al.* Detailed contact data and the dissemination of *Staphylococcus aureus* in hospitals. *PLoS Comput Biol* 2015; 11:16.
25. Lapidus N, Carrat F. WTW: an algorithm for identifying 'who transmits to whom' in outbreaks of interhuman transmitted infectious agents. *J Am Med Inform Assoc* 2010; 17:348–353.
26. Hall IM, Barrass I, Leach S, *et al.* Transmission dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a medical intensive care unit. *J R Soc Interface* 2012; 9:2639–2652.
27. Barnes SL, Morgan DJ, Harris AD, *et al.* Preventing the transmission of multidrug-resistant organisms: modeling the relative importance of hand hygiene and environmental cleaning interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35:1156–1162.
28. Cooley P, Lee BY, Brown S, *et al.* Protecting healthcare workers: a pandemic simulation based on Allegheny County. *Influenza Other Respir Viruses* 2010; 4:61–72.
29. Cummings KL, Anderson DJ, Kaye KS. Hand hygiene noncompliance and the cost of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:357–364.
30. Cusumano-Towner M, Li DY, Tuo SS, *et al.* A social network of hospital acquired infection built from electronic medical record data. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20:427–434.
31. D'Agata EM, Horn MA, Webb GF. The impact of persistent gastrointestinal colonization on the transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis* 2002; 185:766–773.
32. D'Agata EM, Webb GF, Horn M. A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis* 2005; 192:2004–2011.
33. Grima DT, Webb GF, D'Agata EM. Mathematical model of the impact of a nonantibiotic treatment for *Clostridium difficile* on the endemic prevalence of vancomycin-resistant Enterococci in a hospital setting. *Comput Math Methods Med* 2012; 2012:8.
34. Grundmann H, Hori S, Winter B, *et al.* Risk factors for the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an adult intensive care unit: fitting a model to the data. *J Infect Dis* 2002; 185:481–488.
35. Hornbeck T, Naylor D, Segre AM, *et al.* Using sensor networks to study the effect of peripartetic healthcare workers on the spread of hospital-associated infections. *J Infect Dis* 2012; 206:1549–1557.
36. Machens A, Gesualdo F, Rizzo C, *et al.* An infectious disease model on empirical networks of human contact: bridging the gap between dynamic network data and contact matrices. *BMC Infect Dis* 2013; 13:185.
37. McBryde ES, Pettitt AN, McElwain DLS. A stochastic mathematical model of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* transmission in an intensive care unit: predicting the impact of interventions. *J Theor Biol* 2007; 245:470–481.
38. van den Dool C, Hak E, Bonten MJ, Wallinga J. A model-based assessment of oseltamivir prophylaxis strategies to prevent influenza in nursing homes. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1547–1555.
39. Wang J, Wang L, Magal P, *et al.* Modelling the transmission dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Beijing Tongren hospital. *J Hosp Infect* 2011; 79:302–308.
40. Assab R, Temime L. The role of hand hygiene in controlling norovirus spread in nursing homes. *BMC Infect Dis* 2016; 16:395.
41. DalBen MF, Teixeira Mendes E, Moura ML, *et al.* A model-based strategy to control the spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: simulate and implement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37:1315–1322.

In this study, hand hygiene compliance and contact precautions are evaluated using a Ross-Macdonald model to describe the transmission and control of CRE in an ICU. The authors estimated the parameters including the per capita contact rate, probability of HCW colonization (with and without contact precautions), and HCW compliance to control measures from the ICU's observed collected data.

42. Vanhems P, Von Raesfeldt R, Ecochard R, Voirin N. Emergence of Ebola virus disease in a french acute care setting: a simulation study based on documented inter-individual contacts. *Sci Rep* 2016; 6:36301.

The authors model the potential Ebola virus emergence in a hospital ward in a nonoutbreak context. In addition, the authors collected contact sensor data to parameterize the transmission between patients and HCWs and showed that nurses are at highest risk for nosocomial Ebola virus disease.

43. Ciccolini M, Donker T, Grundmann H, *et al.* Efficient surveillance for healthcare-associated infections spreading between hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111:2271–2276.

44. van den Dool C, Haenen A, Leenstra T, Wallinga J. The role of nursing homes in the spread of antimicrobial resistance over the healthcare network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016; 37:761–767.

This study is one of the first to reconstruct a national healthcare network with both hospital and nursing homes to demonstrate the importance of infection control after the emergence of a new pathogen before endemicity is reached. Coupling the network with an agent-based model, the authors showed that nursing homes are sufficiently connected to the hospital network to drive national epidemics.

45. Slayton RB, Toth D, Lee BY, *et al.* Vital Signs: estimated effects of a coordinated approach for action to reduce antibiotic-resistant infections in healthcare facilities: United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64:826–831.
46. Sadsad R, Sintchenko V, McDonnell GD, Gilbert GL. Effectiveness of hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection control policies differs by ward specialty. *PLoS One* 2013; 8:e83099.
47. Robotham JV, Scarff CA, Jenkins DR, Medley GF. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in hospitals and the community: model predictions based on the UK situation. *J Hosp Infect* 2007; 65:93–99.
48. Robotham JV, Deeny SR, Fuller C, *et al.* Cost-effectiveness of national mandatory screening of all admissions to English National Health Service hospitals for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:348–356.
49. Bartsch SM, Huang SS, Wong KF, *et al.* The spread and control of norovirus outbreaks among hospitals in a region: a simulation model. *Open Forum Infect Dis* 2014; 1:ofu030.
50. van Bunnik BAD, Ciccolini M, Gibbons CL, *et al.* Efficient national surveillance for health-care-associated infections. *BMC Public Health* 2015; 15:832.
51. Deeny SR, Cooper BS, Cookson B, *et al.* Targeted versus universal screening and decolonization to reduce healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J Hosp Infect* 2013; 85:33–44.
52. Deeny SR, Worby CJ, Auguet OT, *et al.* Impact of mupirocin resistance on the transmission and control of healthcare-associated MRSA. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:3366–3378.
53. Donker T, Wallinga J, Grundmann H. Patient referral patterns and the spread of hospital-acquired infections through national healthcare networks. *PLoS Comput Biol* 2010; 6:e1000715.
54. Donker T, Wallinga J, Slack R, Grundmann H. Hospital networks and the dispersal of hospital-acquired pathogens by patient transfer. *PLoS One* 2012; 7:e35002.
55. Donker T, Wallinga J, Grundmann H. Dispersal of antibiotic-resistant high-risk clones by hospital networks: changing the patient direction can make all the difference. *J Hosp Infect* 2014; 86:34–41.
56. Gurieva TV, Bootsma MCJ, Bonten MJM. Decolonization of patients and healthcare workers to control nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a simulation study. *BMC Infect Dis* 2012; 12:302.
57. Gurieva T, Bootsma MCJ, Bonten MJM. Cost and effects of different admission screening strategies to control the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS Comput Biol* 2013; 9:e1002874.
58. Karkada UH, Adamic LA, Kahn JM, Iwashyna TJ. Limiting the spread of highly resistant hospital-acquired microorganisms via critical care transfers: a simulation study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1633–1640.
59. Lee BY, Bartsch SM, Wong KF, *et al.* The potential trajectory of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, an emerging threat to health-care facilities, and the impact of the centers for disease control and prevention toolkit. *Am J Epidemiol* 2016; 183:471–479.

Using a simulation tool that combines patient transfer data and a detailed agent-based model, the authors assess the potential spread of CRE between hospitals and nursing homes. They highlight the importance of regional coordinated surveillance infection control approaches to avoid a CRE-endemic situation.

60. Lee BY, Bartsch SM, Wong KF, *et al.* The importance of nursing homes in the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among hospitals. *Med Care* 2013; 51:205–215.
61. Lee BY, Bartsch SM, Wong KF, *et al.* Simulation shows hospitals that cooperate on infection control obtain better results than hospitals acting alone. *Health Affairs (Millwood)* 2012; 31:2295–2303.
62. Lee BY, McGlone SM, Wong KF, *et al.* Modeling the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) outbreaks throughout the hospitals in Orange County, California. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32:562–572.
63. Lee BY, Singh A, Bartsch SM, *et al.* The potential regional impact of contact precaution use in nursing homes to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34:151–160.
64. Lee BY, Wong KF, Bartsch SM, *et al.* The Regional Healthcare Ecosystem Analyst (RHEA): a simulation modeling tool to assist infectious disease control in a health system. *J Am Med Inform Assoc* 2013; 20:e139–e146.
65. Lee BY, Yilmaz SL, Wong KF, *et al.* Modeling the regional spread and control of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control* 2013; 41:668–673.
66. Lesosky M, McGeer A, Simor A, *et al.* Effect of patterns of transferring patients among healthcare institutions on rates of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* transmission: a Monte Carlo simulation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32:136–147.

67. van Kleef E, Deeny SR, Jit M, *et al.* The projected effectiveness of *Clostridium difficile* vaccination as part of an integrated infection control strategy. *Vaccine* 2016; 34:5562–5570.

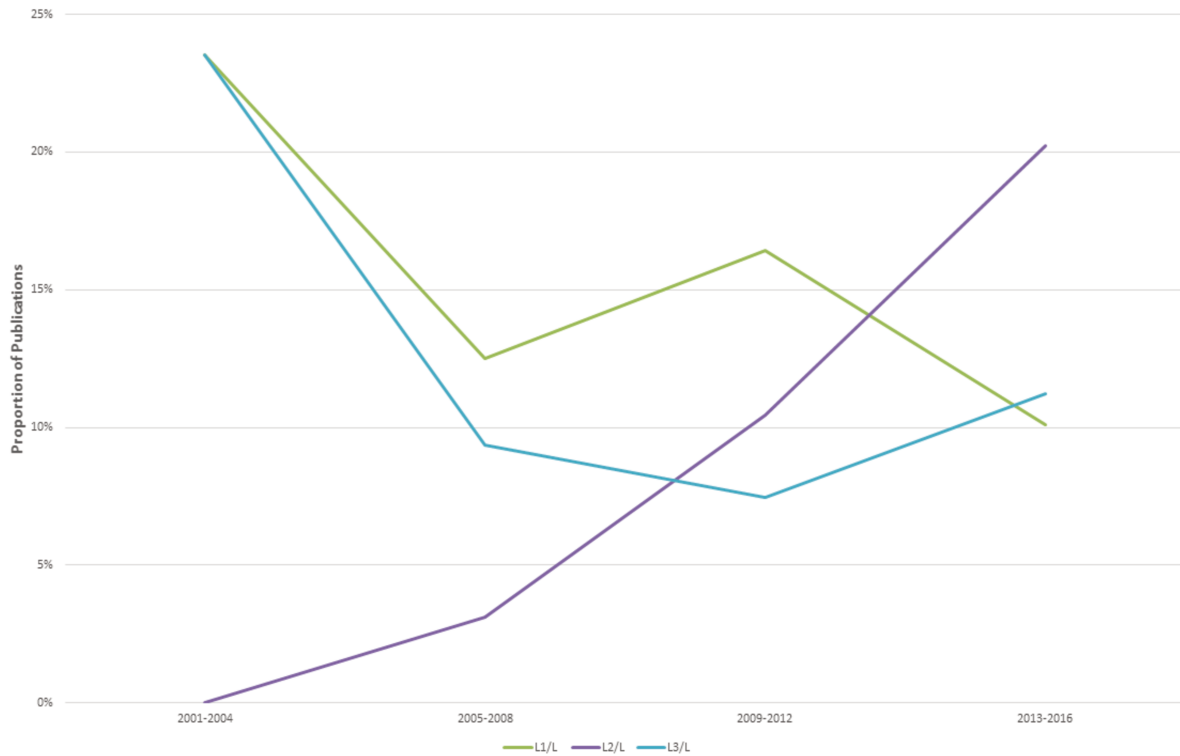
The authors developed an individual-based model of *C. difficile* vaccination incorporating patient transfers between the hospital, community and long-term care facilities. The model parameters come from English national ICU audit data and the authors are one of the few to validate their model. They conclude that vaccinating different target groups might have a better impact on preventing *C. difficile* cases in ICUs.

68. Bartsch SM, Huang SS, Wong KF, *et al.* Impact of delays between Clinical and Laboratory Standards Institute and Food and Drug Administration revisions of interpretive criteria for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 2016; 54:2757–2762.
69. Meyers LA, Newman MEJ, Martin M, Schrag S. Applying network theory to epidemics: control measures for *Mycoplasma pneumoniae* outbreaks. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:204–210.
70. Barnes SL, Harris AD, Golden BL, *et al.* Contribution of interfacility patient movement to overall methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence levels. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32:1073–1078.
71. Codella J, Safdar N, Heffernan R, Alagoz O. An agent-based simulation model for *Clostridium difficile* infection control. *Med Decis Making* 2015; 35:211–229.
72. Economou A, Gomez-Corral A, Lopez-Garcia M. A stochastic SIS epidemic model with heterogeneous contacts. *Phys A Stat Mech Appl* 2015; 421:78–97.
73. Ferrer J, Boelle PY, Salomon J, *et al.* Management of nurse shortage and its impact on pathogen dissemination in the intensive care unit. *Epidemics* 2014; 9:62–69.
74. Hartley DM, Furuno JP, Wright MO, *et al.* The role of institutional epidemiologic weight in guiding infection surveillance and control in community and hospital populations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:170–174.
75. Hotchkiss JR, Strike DG, Simonson DA, *et al.* An agent-based and spatially explicit model of pathogen dissemination in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33:168–176.
76. Kwok KO, Davoudi B, Riley S, Pourbahloul B. Early real-time estimation of the basic reproduction number of emerging or reemerging infectious diseases in a community with heterogeneous contact pattern: using data from Hong Kong 2009 H1N1 pandemic influenza as an illustrative example. *PLoS One* 2015; 10:12.
77. Lopez-Garcia M. Stochastic descriptors in an SIR epidemic model for heterogeneous individuals in small networks. *Math Biosci* 2016; 271:42–61.
78. Masuda N, Konno N, Aihara K. Transmission of severe acute respiratory syndrome in dynamical small-world networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2004; 69:031917.
79. Milazzo L, Bown JL, Eberst A, *et al.* Modelling of healthcare associated infections: a study on the dynamics of pathogen transmission by using an individual-based approach. *Comput Methods Programs Biomed* 2011; 104:260–265.
80. Rubin MA, Jones M, Leecaster M, *et al.* A simulation-based assessment of strategies to control *Clostridium difficile* transmission and infection. *PLoS One* 2013; 8:11.
81. Smith DL, Dushoff J, Perencevich EN, *et al.* Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens: resistance is a regional problem. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:3709–3714.
82. Temime L, Opatowski L, Pannet Y, *et al.* Peripartetic health-care workers as potential superspreaders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:18420–18425.
83. Temime L, Kardas-Sloma L, Opatowski L, *et al.* NosoSim: an agent-based model of nosocomial pathogens circulation in hospitals. *ICCS 2010 - International Conference on Computational Science* 2010; 1:2239–2246.
84. Zhang XT, Ge BF, Wang Q, *et al.* Epidemic spreading characteristics and immunity measures based on complex network with contact strength and community structure. *Math Probl Eng* 2015; 12.
85. Smith DL, Levin SA, Laxminarayan R. Strategic interactions in multi-institutional epidemics of antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:3153–3158.
86. Zowall H, Brewer C, Deutsch A. A model of *Clostridium difficile* infection: dynamic transmission between hospitals, long-term care facilities and communities. *Value Health* 2014; 17:A280–A281.
87. Barnes S, Golden B, Wasil E. A dynamic patient network model of hospital-acquired infections. In *2010 Winter Simulation Conference* December 05–08; Baltimore, MD: IEEE: 2010:2249–2260.
88. Caudill L, Lawson B. A hybrid agent-based and differential equations model for simulating antibiotic resistance in a hospital ward. In *Winter Simulation Conference on Simulation - Making Decisions in a Complex World* December 08–11; Washington, DC: IEEE: 2013:1419–1430.
89. Ferrer J, Salmon M, Temime L. NosoLink: an agent-based approach to link patient flows and staff organization with the circulation of nosocomial pathogens in an intensive care unit. *2013 International Conference on Computational Science* 2013; 18:1485–1494.

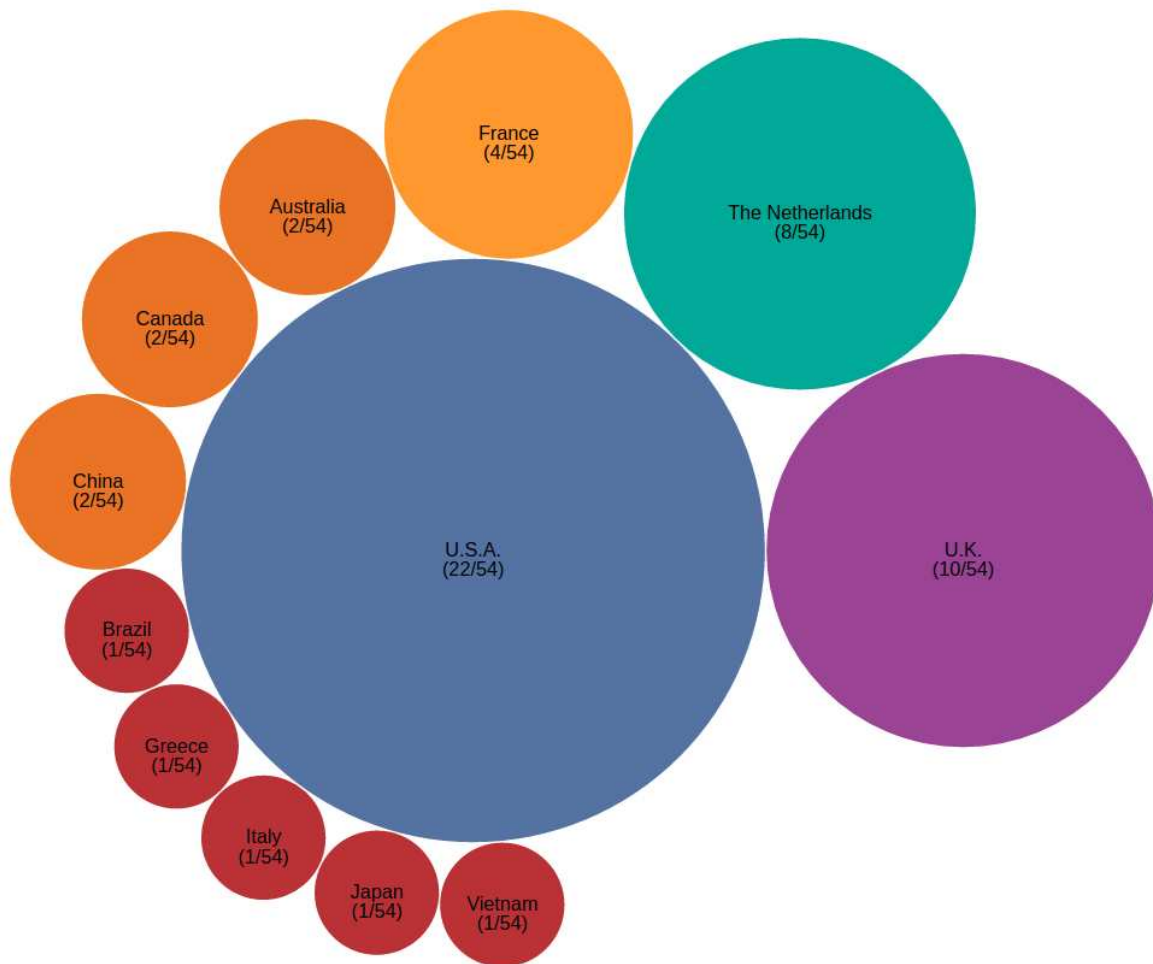
90. Triola MM, Holzman RS. Computer simulation of pathogen transmission in the medical intensive care unit: a comparison of two probabilistic methods. *Stud Health Technol Inform* 2004; 107:1277–1281.
91. Webb GF, Blaser MJ, Zhu HP, *et al.* Critical role of nosocomial transmission in the Toronto SARS outbreak. *Math Biosci Eng* 2004; 1:1–13.
92. Lloyd-Smith JO, Galvani AP, Getz WM. Curtailing transmission of severe acute respiratory syndrome within a community and its hospital. *Proc Biol Sci* 2003; 270:1979–1989.
93. Camacho A, Kucharski AJ, Funk S, *et al.* Potential for large outbreaks of Ebola virus disease. *Epidemics* 2014; 9:70–78.
94. Barbarossa MV, Denes A, Kiss G, *et al.* Transmission dynamics and final epidemic size of Ebola virus disease outbreaks with varying interventions. *PLoS One* 2015; 10:21.
95. Dong FL, Xu DL, Wang Z, Dong MW. Evaluation of Ebola spreading in West Africa and decision of optimal medicine delivery strategies based on mathematical models. *Infect Genet Evol* 2015; 36:35–40.
96. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations: review on antimicrobial resistance. London: 2014.
97. Jarlier V, Trystram D, Brun-Buisson C, *et al.* Curbing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in 38 French hospitals through a 15-year institutional control program. *Arch Intern Med* 2010; 170:552–559.
98. Carbonne A, Arnaud I, Maugat S, *et al.*, MDRB Surveillance National Steering Group (BMR-Raisin). National multidrug-resistant bacteria (MDRB) surveillance in France through the RAISIN network: a 9 year experience. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:954–959.
99. Arnaud I, Maugat S, Jarlier V, Astagneau P; National Early Warning, Investigation and Surveillance of Healthcare-Associated Infections Network (RAISIN)/multidrug resistance study group. Ongoing increasing temporal and geographical trends of the incidence of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in France, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2015; 20:.
100. McDonald LC, Simor AE, Su JJ, *et al.* SARS in healthcare facilities, Toronto and Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:777–781.
101. Assiri A, McGeer A, Perl TM, *et al.* Hospital Outbreak of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *N Engl J Med* 2013; 369:407–416.
102. Lee SS, Wong NS. Probable transmission chains of Middle East respiratory syndrome coronavirus and the multiple generations of secondary infection in South Korea. *Int J Infect Dis* 2015; 38:65–67.

4.6 Compléments

SUPPLEMENTARY FIGURES



Supplementary Figure 1. Proportion of mathematical models of HAI spread in healthcare settings that include real network data published over time. The proportion of the total number of published models represented by those using real contact data (L_1 , in green), those using real transfer data (L_2 , in purple), and those focusing on the impact of social networks without real data (L_3 , in blue) is depicted for four time periods: 2001-04, 2005-08, 2009-12, and 2013-16.



Supplementary Figure 2. Country of study of the models using real contact (L₁) or transfer data (L₂).

APPENDIX 1

Query structure

In MEDLINE, we specified search terms in either title and abstract (Title/Abstract) or Medical Subject Headings (MeSH). We incorporated Boolean operators such as “AND” to combine the four main search term groups, “OR” within groups search terms, and “NOT” to exclude search terms.

The search query was structured into four groups as follows:

- Search terms associated to mathematical models and computation
(model* OR “mathematical model” etc.)

AND
- Search terms associated to transmission, dynamics
(propagate OR transmission OR coloniz* etc.)

AND
- Search terms involving healthcare settings
(hospital* OR ward OR “long-term-care” etc.)

AND
- Search terms involving nosocomial, viral or bacterial infections
(nosocomial* OR “hospital acquired” OR MRSA etc.)

The full query is provided in Appendix 2.

Inclusion criteria

For the purpose of this review, we initially considered all mathematical models of nosocomial spread in healthcare settings. We considered only original articles written in English or French. Eligible studies had also to meet the following criteria:

1. Mathematical/mechanistic pathogen(s) transmission models (compartmental models, individual-based models, network-structured coupled with transmission models etc.)

2. Focused in a healthcare setting(s) (hospital(s), hospital unit(s) or ward(s), nursing/retirement home(s) or long-term care facility(ies))

In the second phase of the review, we focused our analyses on models incorporating real data on contacts between patients and/or healthcare workers or on inter-/intra-healthcare facility patient transfers.

Exclusion criteria

The studies excluded from our selection were statistical models, epidemiologic studies, and models not involving inter individual pathogen transmission. To increase specificity, we excluded terms related to sexually transmitted diseases, molecular models, and neural models among other excluded search terms found in Appendix 2.

APPENDIX 2

MEDLINE Search Query

(model*[Title/Abstract] OR "mathematical model"[MeSH Terms] OR mathematic*[MeSH Terms] OR models[Title/Abstract] OR "models, theoretical"[MeSH Terms] OR "models, biological"[MeSH Terms] OR modeled[Title/Abstract] OR modelled[Title/Abstract] OR stochastic*[Title/Abstract] OR "stochastic processes"[MeSH Terms] OR deterministic[Title/Abstract] OR "individual-based"[Title/Abstract] OR prediction[Title/Abstract] OR simulat*[Title/Abstract] OR "computer-generated"[Title/Abstract] OR "computer simulation"[MeSH Terms] OR computer[Title/Abstract] OR computational[Title/Abstract] OR mathematical*[Title/Abstract] OR modeling[Title/Abstract] OR modelling[Title/Abstract] OR predict*[Title/Abstract] OR "agent-based"[Title/Abstract])

AND

(dynamic[Title/Abstract] OR dynamics[Title/Abstract] OR dissemination[Title/Abstract] OR disseminate[Title/Abstract] OR disseminates[Title/Abstract] OR disseminated[Title/Abstract] OR propagation[Title/Abstract] OR propagations[Title/Abstract] OR propagate[Title/Abstract] OR propagates[Title/Abstract] OR propagating[Title/Abstract] OR propagated[Title/Abstract] OR propagative[Title/Abstract] OR transmission[Title/Abstract] OR transmitting[Title/Abstract] OR transmitted[Title/Abstract] OR transmissibility[Title/Abstract] OR "cross infection/transmission"[MeSH Terms] OR spread*[Title/Abstract] OR diffus*[Title/Abstract] OR circulat*[Title/Abstract] OR coloniz*[Title/Abstract] OR colonis*[Title/Abstract] OR superspread*[Title/Abstract])

AND

(hospital*[Title/Abstract] OR healthcare[Title/Abstract] OR "health care"[Title/Abstract] OR "health-care"[Title/Abstract] OR ward[Title/Abstract] OR wards[Title/Abstract] OR unit[Title/Abstract] OR units[Title/Abstract] OR facility[Title/Abstract] OR facilities[Title/Abstract] OR "long-term care"[Title/Abstract] OR "long term care"[Title/Abstract] OR "nursing homes"[Title/Abstract] OR "nursing home"[Title/Abstract] OR "retirement"[Title/Abstract] OR center[Title/Abstract] OR centers[Title/Abstract])

AND

(nosocomial*[Title/Abstract] OR infect*[Title/Abstract] OR outbreak*[Title/Abstract] OR epidemic[Title/Abstract] OR epidemics[Title/Abstract] OR pathogen[Title/Abstract] OR pathogens[Title/Abstract] OR carriage[Title/Abstract] OR "hospital-acquired"[Title/Abstract] OR "hospital acquired"[Title/Abstract] OR "hospital-associated"[Title/Abstract] OR MRSA[Title/Abstract] OR aureus[Title/Abstract] OR influenza[Title/Abstract] OR VRE[Title/Abstract] OR CRE[Title/Abstract] OR "Clostridium difficile"[Title/Abstract] OR "Acinetobacter baumannii"[Title/Abstract])

NOT

(neur*[Title/Abstract] OR metabo*[Title/Abstract] OR *cell*[Title/Abstract] OR plant*[Title/Abstract] OR proteomic*[Title/Abstract] OR protein*[Title/Abstract] OR intracellular*[Title/Abstract] OR hemato*[Title/Abstract] OR obesity[Title/Abstract] OR obes*[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR diabet*[Title/Abstract] OR plasmid*[Title/Abstract] OR workshop[Title/Abstract] OR socio*[Title/Abstract] OR ecolog*[Title/Abstract] OR immuno*[Title/Abstract] OR "feasibility study"[Title/Abstract] OR pilot study*[Title/Abstract] OR zoo*[Title/Abstract] OR crop*[Title/Abstract] OR agricultur*[Title/Abstract] OR PCR*[Title/Abstract] OR DNA*[Title/Abstract] OR transcript*[Title/Abstract] OR temperature*[Title/Abstract] OR pollut*[Title/Abstract] OR cardio*[Title/Abstract] OR biofilm*[Title/Abstract] OR "meta-analys"[Title/Abstract] OR blood*[Title/Abstract] OR chemist*[Title/Abstract] OR antig*[Title/Abstract] OR fung*[Title/Abstract] OR pharmaco*[Title/Abstract] OR tissue*[Title/Abstract] OR classification*[Title/Abstract] OR sex*[Title/Abstract] OR digestion*[Title/Abstract] OR survey*[Title/Abstract])

Chapitre 5

Propagation du norovirus en EHPAD : Modélisation utilisant des données sur les réseaux de contact inter-individus

5.1 Le norovirus

La gastro-entérite est une maladie infectieuse qui provoque des diarrhées et vomissements. Elle survient à tout âge. Elle est en général bénigne mais peut s'avérer mortelle chez les personnes âgées. La gastro-entérite peut être causée par un parasite, une bactérie ou un virus mais dans plus de deux tiers des cas, elle est virale.

Le norovirus, également appelé le virus Norwalk, est le principal virus responsable de la gastro-entérite. C'est un agent pathogène de la famille des *calcivirus*. Il est constitué d'ARN simple brin entouré d'une protéine de revêtement. La figure 5.1 est un schéma représentant la structure du norovirus entourée de sa capsid.

L'environnement joue un rôle important dans la transmission du norovirus. En effet, des études ont montré qu'il est très persistant dans l'environnement, capable de survivre plusieurs jours, voire semaines sur des surfaces inanimées, et plusieurs mois dans de l'eau contaminée. Cette persistance, combinée à une très forte contagiosité des personnes malades, rend les épidémies de gastro-entérite à Norovirus en collectivité très difficiles à contrôler. Actuellement, aucun vaccin n'est disponible mais plusieurs vaccins candidats sont en développement.

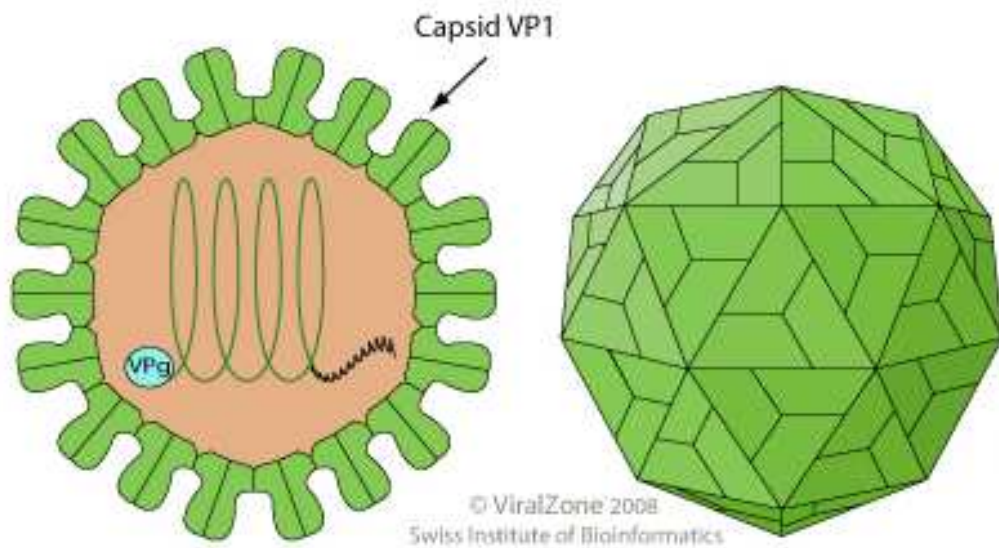


FIGURE 5.1 – Représentation schématique du Norovirus [5]

Il existe plusieurs types de norovirus et le prédominant possède un génotype connu sous le nom de GII.4 [6] schématisé sur la figure 5.2. En plus de la nature du norovirus et de l'environnement, le comportement des individus à travers leurs mouvements et interactions entre eux, ainsi que des facteurs hôtes tels que le sang ou le microbiome par exemple, jouent un rôle dans la circulation du norovirus.

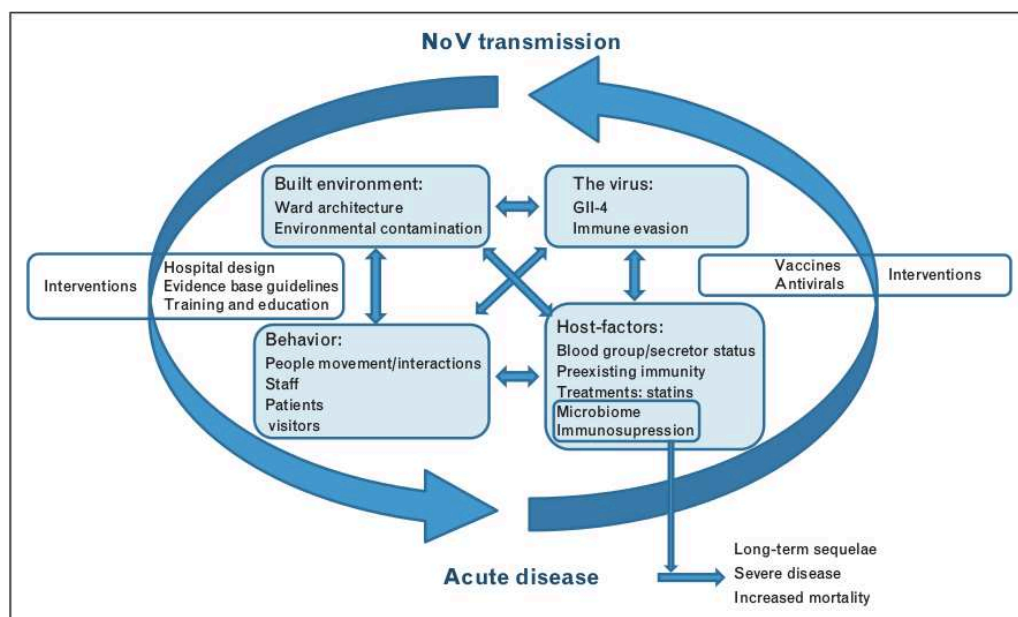


FIGURE 5.2 – Schéma d'interactions entre les différents acteurs concernés par la transmission du norovirus et les interventions possibles [6]

5.2 Épidémiologie

La gastro-entérite à norovirus représente 90% des épidémies de gastro-entérites dans le monde[99], se plaçant en première position des cause de maladies alimentaires. Elles touchent environ 685 millions de cas/an dont 200 millions d'enfants[100]. En termes de mortalité, 212 489 cas meurent chaque année incluant 54,214 enfants de moins de 5 ans, en particulier dans les pays en développement. Les coût et pertes associées s'élèvent à 60 milliards de dollars/an.

En France, le norovirus est principalement responsable des gastro-entérites hivernales avec 700 000 à 3,7 millions de consultations en médecine générale enregistrées[101] et constitue environ 60% des intoxications alimentaires. Les personnes âgées sont particulièrement concernées avec un taux d'attaque allant de 26 à 32%[102]. Cela est dû à leur fragilité physique et également aux milieux collectifs comme les hôpitaux et les EHPAD augmentant ce risque par les échanges fréquents entre le personnel et les patients/résidents. La mortalité n'est pas négligeable. Environ 600 décès/an sont rapportés avec la gastro-entérite comme cause[101], touchant les enfants de moins de 5 ans et les personnes âgées.

5.3 Contrôle du norovirus en milieux de soins pour personnes âgées

Pour contrôler et éviter les épidémies de norovirus, les recommandations sont les suivantes[103, 100] :

5.3.1 Hygiène des mains et de l'environnement

L'hygiène des mains est une mesure primordiale pour lutter contre sa propagation dû aux contacts permanents principalement entre personnel médical et patients/résidents. La consigne est de se frictionner les mains avec une SHA après un contact avec une personne malade ou une surface contaminée. Le nettoyage de l'environnement, à travers un nettoyage et une désinfection quotidiens, doit être effectué sur des surfaces telles que les toilettes mais aussi les poignées de portes, téléphones et cuisines. Les aliments ayant pu être contaminés doivent être détruits. Lors d'une épidémie, le nettoyage des vomissements et projections de selles doit être immédiatement effectué avec des produits détergents virulicides efficaces contre ce virus.

5.3.2 Isolement

Le personnel contaminé ne doit pas revenir avant 48 heures après guérison. Les patients/résidents contaminés doivent être immédiatement isolés dans un secteur isolé de l'établissement de soins.

5.3.3 Protection du personnel

Vecteur d'enjeu majeur dans la transmission du norovirus, le personnel soignant et non soignant (amené à être en contact avec le personnel soignant et les patients/résidents) doit porter des gants et une blouse à chaque contact.

5.4 Résumé et objectifs du second article

Les épidémies de gastro-entérites sont fréquentes en EHPAD et difficiles à contrôler. L'infection d'un résident entraîne assez rapidement la propagation du norovirus au sein de la maison de retraite chez les résidents comme chez les membres du personnel. En effet, la vie en collectivité, la vulnérabilité des personnes âgées ainsi que la présence de résidents atteints de démence, d'incontinence et de troubles du comportement dans un espace restreint favorisent la transmission d'agents pathogènes, tels que le norovirus.

Les épisodes de cas groupés de gastro-entérites à norovirus peuvent entraîner d'importantes perturbations dans l'organisation de l'EHPAD comme de l'absentéisme de personnel, une pénurie du personnel, voire la suspension temporaire des activités sociales et des admissions. Chez les résidents fragiles, la gastro-entérite peut causer une déshydratation sévère et augmenter le risque d'hospitalisation et de décès.

Un élément très important pour la prévention de ces épidémies est l'hygiène des mains avec une solution hydro-alcoolique. L'organisation mondiale de la santé (OMS) recommande qu'en milieu de soins, l'hygiène des mains soit pratiquée strictement avant et après tout contact avec un patient ou son environnement, ainsi qu'avant et après tout acte comportant un risque d'exposition à des fluides biologiques. Toutefois, en EHPAD, un manque d'adhérence à ces recommandations est constaté avec un taux d'adhérence de seulement 15% chez le personnel [104].

En modélisation mathématique dynamique, le norovirus a été peu modélisé. Seule une étude parmi les 213 publications relevées a étudié la transmission du norovirus en milieu hospitalier en utilisant des données issues d'un réseau de transferts entre hôpi-

taux d'une région aux Etats-Unis [105]. Aucun modèle de transmission du norovirus en EHPAD n'a encore été développé.

Les objectifs de ce travail étaient de mieux comprendre l'impact et de quantifier le niveau minimal d'adhérence aux recommandations d'hygiène des mains nécessaire pour avoir un impact sur le risque infectieux à l'aide de la modélisation mathématique et de données réelles issues de réseaux de contacts entre les personnes concernées, c'est-à-dire, entre les résidents, entre les membres du personnel (soignants et non-soignants) et entre les résidents et le personnel. Nous avons développé un modèle stochastique compartimental de la transmission du norovirus entre les individus concernés (résidents et personnel) afin de faire la part des rôles joués par l'hygiène chez le personnel et chez les résidents. Afin de reconstruire le réseau de contacts entre les individus concernés, nous avons conçu un questionnaire, fourni dans la section 5.6 Compléments.

5.5 Article 2 : The role of hand hygiene in controlling norovirus spread in nursing homes

RESEARCH ARTICLE

Open Access



The role of hand hygiene in controlling norovirus spread in nursing homes

Rania Assab* and Laura Temime

Abstract

Background: Norovirus, the leading cause of gastroenteritis, causes higher morbidity and mortality in nursing homes (NHs) than in the community. Hence, implementing infection control measures is crucial. However, the evidence on the effectiveness of these measures in NH settings is lacking. Using an innovative data-driven modeling approach, we assess various interventions to control norovirus spread in NHs.

Methods: We collected data on resident and staff characteristics and inter-human contacts in a French NH. Based on this data, we developed a stochastic compartmental model of norovirus transmission among the residents and staff of a 100-bed NH. Using this model, we investigated how the size of a 100-day norovirus outbreak changed following three interventions: increasing hand hygiene (HH) among the staff or residents and isolating symptomatic residents.

Results: Assuming a baseline staff HH compliance rate of 15 %, the model predicted on average 19 gastroenteritis cases over 100 days among the residents, which is consistent with published incidence data in NHs. Isolating symptomatic residents was highly effective, leading to an 88 % reduction in the predicted number of cases. The number of expected cases could also be reduced significantly by increasing HH compliance among the staff; for instance, by 75 % when assuming a 60 % HH compliance rate. While there was a linear reduction in the predicted number of cases when HH practices among residents increased, the achieved impact was less important.

Conclusions: This study shows that simple interventions can help control the spread of norovirus in NHs. Modeling, which has seldom been used in these settings, may be a useful tool for decision makers to design optimal and cost-effective control strategies.

Keywords: Nursing homes, Mathematical modeling, Infection control, Norovirus, Hand hygiene

Background

Combined with community life and limited resources, the increased vulnerability of older adults leads to a high prevalence of infections in nursing homes (NHs), with major consequences in terms of morbidity, mortality and costs [1]. In particular, norovirus gastroenteritis is one of the most frequent causes of outbreaks in NH settings [2], leading to increased death and hospitalization rates; for instance, a US study showed that long-term care residents were four times more likely to die from gastroenteritis than people living in the community [3].

Controlling norovirus outbreaks has proved extremely difficult in the past, due to the high transmissibility of the virus, its environmental persistence and its prolonged shedding in previously infected individuals [4, 5]. In NHs, this is added to by the lack of infection control recommendations specifically adapted to these settings. In particular, as person-to-person transmission plays an important part in norovirus spread and compliance with international hygiene recommendations is low in NH staff [6], it is expected that increasing hand hygiene practices could help limit norovirus outbreaks. However, the evidence on hand hygiene effectiveness in NH settings is limited [7] and the way hand hygiene may impact norovirus transmission dynamics is poorly understood.

* Correspondence: rania.assab@cnam.fr
Laboratoire MESuRS, Conservatoire National des Arts et Métiers, 292 Rue Saint-Martin, 75003 Paris, France



Mathematical models are useful tools to help understand the propagation of an epidemic and assess control strategies; however, to this date, very few models of norovirus spread have been proposed, none of which was specific to NH settings [8, 9]. In this context, our objective was to investigate the impact of increasing hand hygiene compliance in NH staff and/or residents on the risk of norovirus gastroenteritis outbreaks in a NH, using a mathematical modeling approach.

Methods

Model of norovirus transmission

We simulated norovirus spread in a 100-bed NH. To model norovirus transmission in the NH, we developed a stochastic compartmental SEIAR model [8], in which the human population was divided into several compartments according to their infection status: susceptible individuals (S), exposed but not yet symptomatic individuals (E), infected and symptomatic individuals (I), infected but asymptomatic individuals (A), and immune individuals (R) (Fig. 1). Two different sub-populations were taken into account: the residents and the NH staff.

Residents were admitted to the NH at a rate μ , which was assumed to be equal to the rate of resident discharge or death. Only direct person-to-person norovirus transmission was included in the model; foodborne contamination was not taken into account. Susceptible (S) individuals could acquire norovirus via a contact with an infected (I) individual with a given probability; this per-contact transmission probability scaled with contact

duration and depended on the nature of the contact (staff-staff, resident-resident, etc.). The probability p of norovirus transmission over a 15-min contact between a nurse and a resident was used as reference. Pre-symptomatic and asymptomatic individuals have been observed to transmit norovirus [10]; in a recent modeling study, their infectiousness was estimated at 5 % that of symptomatic individuals [8]. Hence, we assumed that norovirus could also be transmitted by pre-symptomatic (E) and asymptomatic (A) individuals, but with a probability reduced by a factor α . After norovirus acquisition, individuals went through a latent phase for a duration $1/\epsilon$ before developing symptoms; symptoms lasted for a duration $1/\sigma$ on average, but norovirus shedding could persist for an additional $1/\rho$ duration. After full recovery, immunity was lost at a rate θ . Infected staff had a probability η of presenting enough symptoms to be detected, in which case they were assumed to be sent home until the end of their symptoms.

Model parameters are listed in Table 1, along with their assumed values and the list of the stochastic transitions along with their rates are shown in Appendix.

Contact data

In May 2015, we conducted a questionnaire survey in the “Jardins d’Alésia” nursing home, located in Paris (France). This NH offers 102 beds, all in single rooms, and hosted 100 residents at the time of our survey.

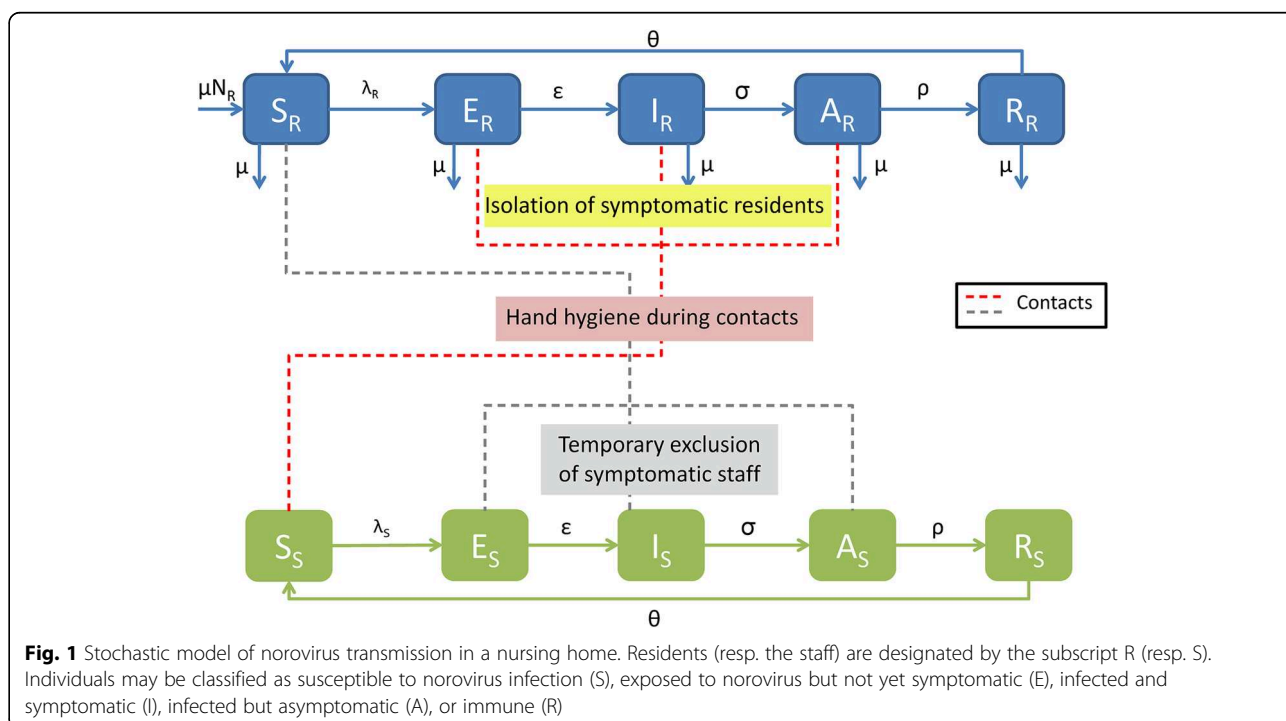


Fig. 1 Stochastic model of norovirus transmission in a nursing home. Residents (resp. the staff) are designated by the subscript R (resp. S). Individuals may be classified as susceptible to norovirus infection (S), exposed to norovirus but not yet symptomatic (E), infected and symptomatic (I), infected but asymptomatic (A), or immune (R)

Table 1 Model parameters: baseline values and investigated ranges

Parameters	Assumed value			Reference	
	Baseline	Range			
No. of staff	63	35–85		Collected data	
No. of residents	100	59–118		Collected data	
Admission and discharge rate	μ	2 %/month	0.01–0.25	Collected data	
Transmission probability	p	0.08/contact	0.03–0.18	Calibrated baseline + [15]	
Detection rate of infected staff	η	0.68	0.32–1	[16]	
Contact rate	Staff-Staff	C_{SS}	0.045/day	0–0.1	Collected data
	Staff-Resident	C_{SR}	0.1/day	0.08–0.17	Collected data
	Resident-Resident	C_{RR}	0.025/day	0–0.15	Collected data
Relative infectiousness of A and E	α	0.05	0–0.1	[8]	
Duration of incubation	$1/\epsilon$	1 day	-	[15]	
Duration of symptoms	$1/\sigma$	2 days	1–3	[17]	
Duration of asymptomatic phase	$1/\rho$	10 days	-	[18]	
Duration of immunity	$1/\theta$	5.01 years	4.0–6.7	[8]	
Hand hygiene compliance rate during interactions	Staff-Staff	h_{SS}	0	0–0.5	Collected data
	Staff-Resident	h_{SR}	0.15	0.05–0.6	[6, 19, 20]
	Resident-Resident	h_{RR}	0.1	0–0.5	Collected data

Using the questionnaire, which was administered by RA to both the nursing home director and the nurse manager, we collected detailed data on inter-individual contacts typically occurring within the NH, including:

- Number and duration of the daily contacts of a given resident with each staff category
- Number and duration of the daily contacts of a given staff member with other staff members
- Number and duration of the daily contacts of a given resident with other residents
- Nature and risk level of all contacts

This data was used to compute contact rates for the model. Table 2 summarizes the findings from this survey and our contact rates computations.

For a given resident, the average number of daily contacts with staff members is provided for each staff category (nurses, auxiliary nurses, cleaners...), along with the average duration of these contacts and their assumed relative risk level for norovirus transmission as compared to that of a nurse-resident contact (Table 2A). Based on this data, we computed C_{SR} , the staff-resident daily contact rate used in the model, as follows. First, we computed a weighing factor R_c for each contact as: $R_c = \frac{D_c}{15} \times RL_c$ where D_c is the contact duration (in minutes) and RL_c is the assumed risk level of the contact. Secondly, we determined the at-risk contact rate C_{SR} between residents and staff as the weighted average of all daily numbers of staff-resident contacts:

$$C_{SR} = \sum_{resident-staff\ contacts} \frac{N_c \times R_c}{N_{staff}}$$

Here, for a given staff-resident contact type, N_c is the average daily number of occurrences of this contact per resident, R_c is the weighing factor computed earlier and N_{staff} is the total number of staff employed by the NH ($N_{staff} = 63$). For instance, based on the collected data, each day a resident had two contacts on average with members of the catering staff, each of which lasted approximately 40 min, with an assumed risk level for norovirus transmission 50 % that of a nurse-resident contact. Hence, this particular staff-resident contact type was imputed into the global C_{SR} computation as: $2 \times (40/15) \times 50 \% = 2.67$ at-risk contacts per day and per resident. In total, there were 6.33 at-risk contacts with the NH staff per day and per resident, leading to an at-risk staff-resident contact rate of: $C_{SR} = 6.33/63 = 0.10$ / day.

The survey showed a highly variable duration of staff-staff and resident-resident contacts. Hence, we based our computation of the corresponding contact rates on three factors: the observed numbers of individuals in contact per day, the assumed risk level of these contacts and the total headcounts of residents or staff working in the NH (Table 2B and C). For staff-staff contacts, the probability of being at work on a given day was also taken into account; based on 35-h work weeks, it was computed as 21 % (Table 2B). The resulting at-risk contact rates were $C_{SS} = 0.045/day$ and $C_{RR} = 0.025/day$.

Table 2 Contact rates within the nursing home: collected data and rates used in the model

A- Contacts between staff members and residents				
Staff category	Mean no. of contacts/ day/resident	Mean duration of contacts (min)	Risk level of contacts	Weighted no. of contacts/day
Nurse	1	6.5	1	0.44
Auxiliary nurse	2	15 ^a	1 ^a	2
Receptionist	1	1	0.5	0.04
Activity leader	1	20	0.5	0.67
Ancillary staff (e.g. catering staff)	2	40	0.5	2.67
Therapist	1	10	0.5	0.34
Building maintenance staff	1	5	0.5	0.17
Total weighted number of contacts/resident/day				6.33
Computed Staff-Resident daily contact rate C_{SR}				6.33/63 = 0.1
B- Contacts between staff members				
Average proportion of the working staff contacted over a given day, per staff member		Proportion of staff working on any given day in the NH	Risk level of contacts	Computed Staff-Staff daily contact rate C_{SS}
90 %		21 %	0.25	0.045
C- Contacts between residents				
Mean no. of contacts/day/resident	Risk level		Weighted no. of contacts/day	Computed Resident- Resident daily contact rate C_{RR}
5	0.5		2.5	2.5/100 = 0.025

^aTaken as reference

Model fitting and simulations

Numerical simulations

We performed simulations over 100 days, assuming the admission at day 1 of two infected residents in the NH. The simulations were performed using Gillespie's direct method [11]. For each modeled scenario, we ran 4,000 simulation replicates over which we computed the average of model outcomes.

The model was implemented and simulation results were analyzed using R version 3.2.3 [12], a free software environment for statistical computing. We used basic packages such as "stats" and "graphics". For the figures layout, the package "ggplot2" was used.

Model fitting

The model was fitted to data from a published systematic review of gastro-enteritis prospective surveillance in long-term care facilities [13]. Using a least-square criterion, the per-contact transmission probability p and the relative infectiousness α of A and E individuals were calibrated so that the average 100-day cumulated incidence, computed over 4,000 simulations of the model, best reproduced the mean cumulated incidence that was reported in this meta-analysis.

Explored scenarios

We evaluated the impact of hand hygiene on norovirus spread by computing the predicted cumulated number

of cases among residents over 100 days as a function of three distinct hand hygiene compliance measures:

1. Compliance to hand hygiene of the NH staff during their contacts with residents
2. Compliance to hand hygiene of the NH staff during their contacts with each other
3. Compliance to hand hygiene of NH residents during their contacts with each other

In all three cases, hand hygiene was modeled by reducing the transmission probability during contact type C by a factor $(1-h_C)$, where h_C was the hand hygiene compliance involved in that contact. At baseline, compliance rates were rather low, as suggested by observational studies in NHs, but values up to 50 or 60 % were investigated for this exploratory study (Table 1). Here, hand hygiene was defined as hand rubbing with an alcohol-based solution right before the contact took place.

In a second step, we simulated the impact of infected resident isolation by modifying the contact rate of infected residents. We assumed that isolated residents had no contacts with other residents ($C_{RR} = 0$) and that their contacts with the staff were limited to those with health-care workers (nurses, auxiliary nurses and physicians), leading to a reduced value of C_{RP} (0.04/day). We then computed the predicted cumulated number of norovirus infection cases among residents over 100 days under this

scenario, and compared the effectiveness of a control strategy based on increasing hand hygiene compliance to the effectiveness of case isolation.

Sensitivity analyses

In order to evaluate the impact of each parameter on model predictions (predicted total number of cases over 100 days), univariate and multivariate sensitivity analyses were undertaken. The parameters were allowed to vary within a range of their possible values (Table 1). Latin Hypercube Sampling (LHS), generated with the “lhs” package, was used and partial rank correlation coefficients (PRCC) were computed with the “epiR” package for all parameters [14].

Results

Model calibration and baseline predictions

The reported incidence in the review by Kirk [13] was 0.40 gastroenteritis episodes per 1000 bed-days (95 % confidence interval: 0.27–0.56). Assuming that a single gastroenteritis epidemic occurs each year, as is the case in most developed countries, we translated this incidence as an average 14.6 cases (9.9-20.4) per outbreak in a 100-bed NH. The reference per-contact transmission probability and relative infectiousness of Exposed and Asymptomatic individuals were then calibrated at $p = 0.08$ / contact and $\alpha = 5$ %. Using these calibrated values, under the baseline scenario, admission of two infected residents at day 1 led to a total of 19 cases over 100 days on average. After 100 days, the incidence was very low.

Due to stochastic extinctions, the distribution of epidemic sizes over 100 days was bimodal, with no secondary norovirus infection in 20 % of simulations, and 48 % of simulations leading to less than 10 cases of norovirus infection among residents (Fig. 2). Figure 3 provides the

predicted cumulated incidence as a function of time, together with the prediction bands, for the simulations in which at least 10 secondary cases occurred. In the following sections, presented results are based on all scenarios, including those in which stochastic extinction occurs.

Impact of hand hygiene compliance

Figure 4 depicts the predicted average number of norovirus cases among residents over 100 days as a function of the three considered measures of hand hygiene compliance: compliance of NH staff during their contacts with residents (h_{SR}), compliance of residents during their contacts with each other (h_{RR}), and compliance of NH staff during their contacts with each other (h_{SS}).

The compliance of hand hygiene of the staff during their contacts with residents had a major impact on norovirus propagation. The predicted average epidemic size decreased sharply when this compliance increased up to approximately 60 %; for higher compliance rates, the decrease was slower.

A linear decrease in predicted cases was also noted with increasing compliance among residents while hand hygiene of the staff during their contacts with each other did not impact norovirus propagation significantly.

Comparison of control strategies

Based on our analysis of the impact of hand hygiene, three control strategies were compared with the baseline scenario to assess their effectiveness in controlling norovirus spread in NHs (Fig. 5): increasing resident hand hygiene compliance up to 60 %; increasing staff hand hygiene compliance during their contacts with residents up to 60 %; and isolating infected residents from all non-strictly necessary contacts.

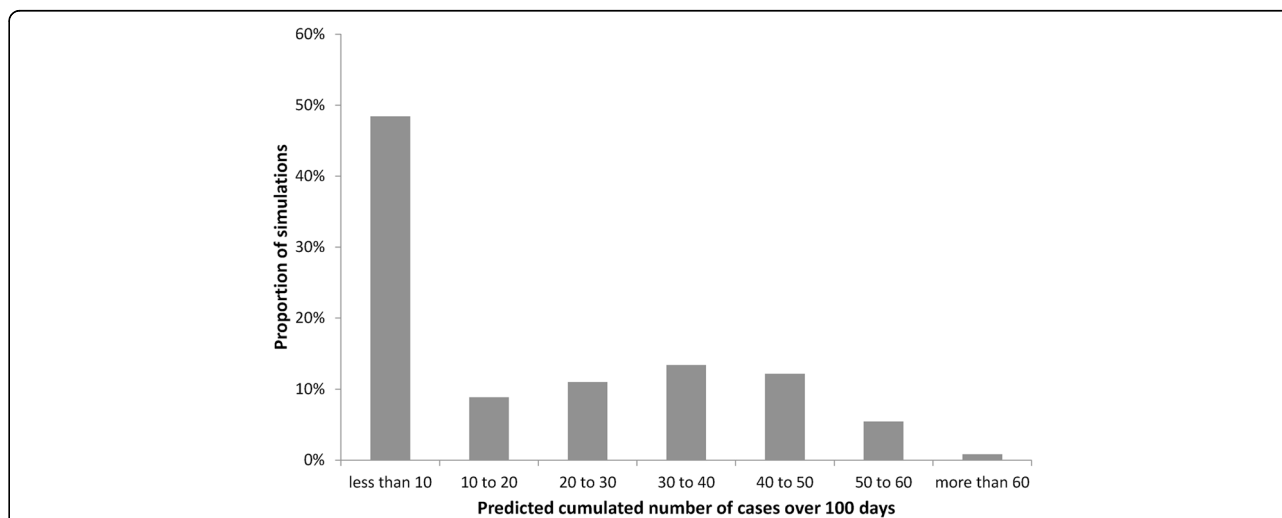


Fig. 2 Distribution of the predicted number of cases over 100 days among 4,000 stochastic simulations

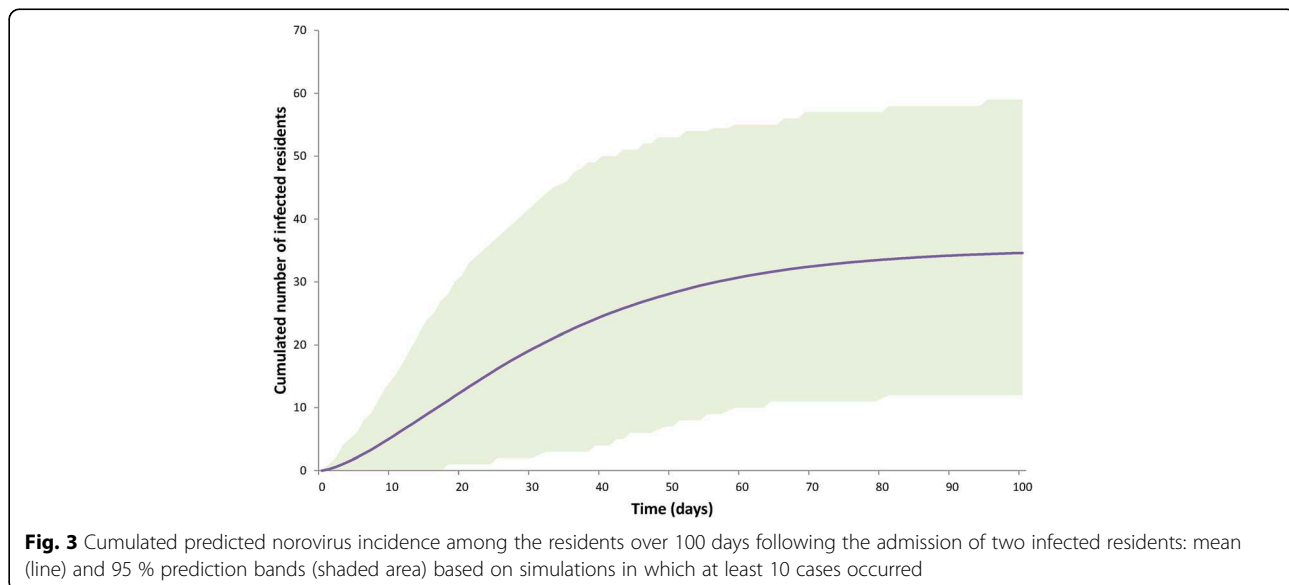
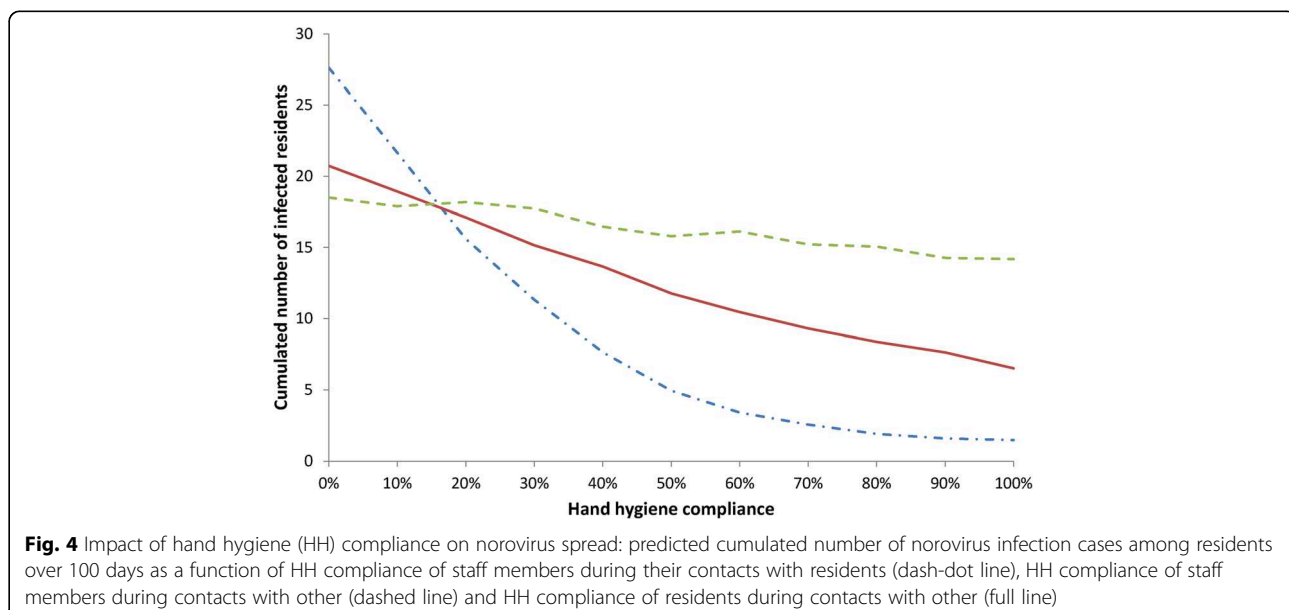


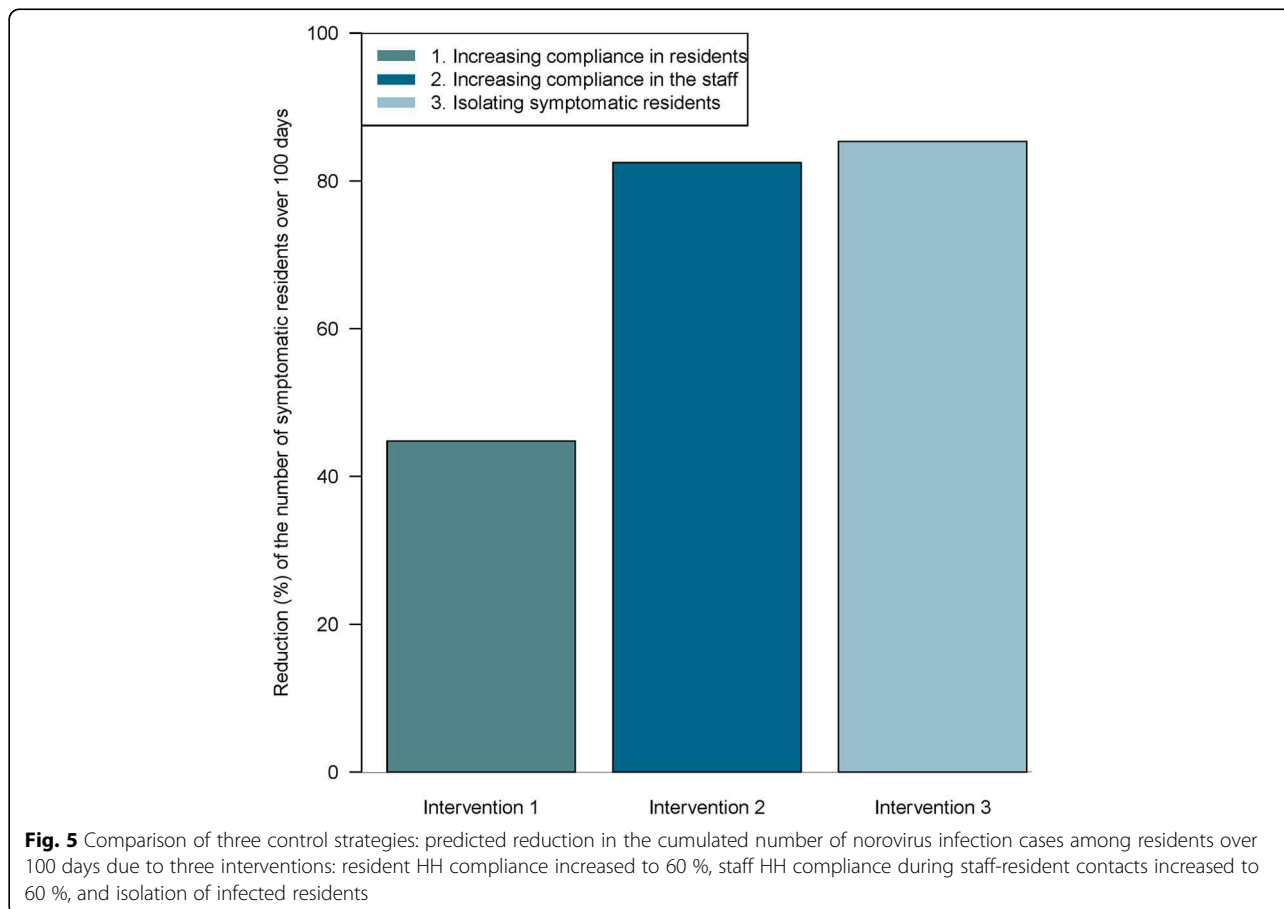
Figure 5 depicts the predicted reduction in the number of symptomatic over 100 days when these strategies are implemented, as compared to baseline. The predicted 19 infected residents over 100 days in the baseline scenario decreased to 11 when resident hand hygiene was increased (a 44 % reduction), and to four for control strategies based on either staff hand hygiene or infected resident isolation (an 80 % reduction).

Sensitivity analyses

The results of the sensitivity analyses are provided in Fig. 6 (tornado diagram - univariate analysis) and Table 3 (PRCC - multivariate analysis). The most important

changes in the predicted number of cases were observed with changes in parameters pertaining to the transmission process: the per-contact transmission probability (p), the contact rates between residents (C_{RR}) and between residents and staff (C_{SR}), and the relative infectiousness during phases A and E (α) were all significantly positively correlated with epidemic size. Additionally, the number of cases increased with the average duration of symptoms ($1/\sigma$) and decreased when the proportion of diagnosed infected staff (η) increased. Finally, the impact of staff hand hygiene compliance during their contacts with residents (h_{SR}) was confirmed.





Discussion

In this work, we developed a mathematical model to analyze norovirus spread in NHs, to study the impact of hand hygiene on this spread and to compare the effectiveness of various control strategies. Our results have potential practical implications for long-term care staff and managers. First, they confirm the major importance of hand hygiene practices among staff members in contact with residents for the prevention of gastroenteritis epidemics. In addition, they provide insight regarding the optimal hand hygiene compliance rate that should be aimed for. Indeed, based on our predictions, increasing up to 60 % the hand hygiene compliance among NH staff during their contacts with residents may help control norovirus outbreaks very effectively, but further increases in this compliance will not bring a major improvement in norovirus control. Knowing that the average observed hand hygiene compliance rate in NHs is only about 15 % [6], this suggests that NH staff members should be more compliant to international recommendations. Our results also suggest that isolating infected residents from other residents and from unnecessary staff contacts is a highly effective control strategy.

Nevertheless, the implementation of infection control measures in NH settings may be hindered by several factors. First, some measures are too costly for NHs. This could include long-term hand hygiene promotion interventions. Second, staff education is made more difficult by a high turnover. This explains in part the low level of observed hand hygiene compliance, and may lead to difficulties in increasing this compliance to 60 %. Third, NHs are, as well as healthcare facilities, home to their residents. Hence, a reluctance to implement some control measures in NHs is sometimes reported, as staff members feel that they are not adapted to long-term care and tend to over-medicalize resident-staff contacts. This may apply to the two strategies we identified as most efficient: increased hand hygiene during staff-resident contacts and infected resident isolation.

Additionally, this study has several limitations, which are discussed next.

First and foremost, while norovirus is known to have a high persistence in the environment, the contamination of the NH environment by norovirus was not explicitly taken into account in the model, due to the lack of available data. Rather, the risk of norovirus acquisition from the environment was indirectly

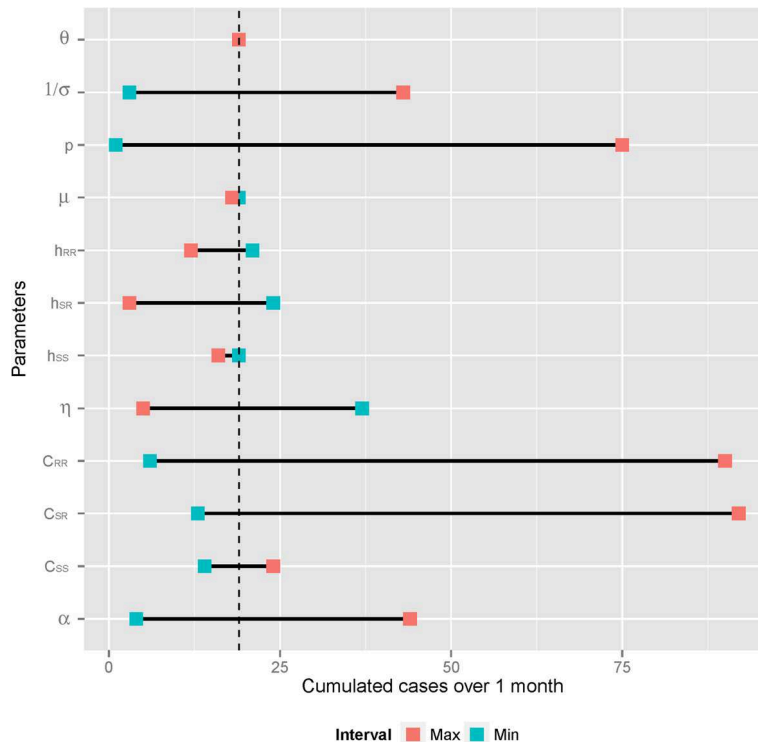


Fig. 6 Tornado diagram of the effects of model parameters on the predicted cumulated number of norovirus infection cases among residents over 100 days. Blue squares indicate predictions associated with the lower parameter values; red squares indicate predictions associated with the higher parameter values

Table 3 Results from the multivariate sensitivity analysis: key factors that increase (Partial Rank Correlation Coefficient [PRCC] > 0) or decrease (PRCC < 0) the predicted total number of resident cases over 100 days. A higher absolute value of PRCC indicates a strong relationship between that parameter and the outcome

Parameters		PRCC
Admission and discharge rate	μ	0.085176
Transmission probability	p	0.881686
Detection rate of infected staff	η	-0.444676
Contact rate	Staff-Staff	C_{SS} 0.143079
	Staff-Resident	C_{SR} 0.428949
	Resident-Resident	C_{RR} 0.902967
Relative infectiousness of A and E	α	0.697669
Duration of symptoms	$1/\sigma$	0.767952
Rate of immunity loss	θ	0.050308
Hand hygiene compliance rate during interactions	Staff-Staff	h_{SS} -0.164771
	Staff-Resident	h_{SR} -0.539334
	Resident-Resident	h_{RR} -0.563288

modeled within the between-individual contact rates C_{RR} , C_{SR} and C_{SS} . This may have led us to over-estimate the role played by inter-individual transmission in norovirus spread dynamics, and, in turn, to over-estimate the impact of interventions which aim at reducing the transmission risk, such as hand hygiene and resident isolation. Indeed, only 25 % of published randomized trials found a significant impact of hand hygiene on the infectious risk in nursing homes [7]. Conversely, other interventions, such as hand hygiene performed by the staff after contacts with the residents' environment, could probably have been found to have an important impact on norovirus dynamics.

Second, not including possibly infected visitors to the NH, as well as the admission of infected residents, led to other neglected pathways for norovirus acquisition. However, even at the epidemic peak, the observed prevalence of gastroenteritis in French adults is approximately 3 %, which would have translated in a very low risk of introduction to a given NH via these pathways.

Third, observed data suggests that up to 30 % of healthy adults infected by norovirus may be asymptomatic. While the SEIAR model has been shown before to

reproduce norovirus epidemics in a satisfactory manner [8], it does not explicitly allow for totally asymptomatic infections. Hence, we included the possibility for infected staff members to present only very light to non-detectable symptoms, via the probability η of infection detection in staff members.

Fourth, sensitivity analyses showed that contact rates involving the staff had a major impact on norovirus spread within the NH. While the contact rates we used were based on observed data collected during a recent survey, they were still aggregated indicators which did not account for the real-life variability of contact patterns among the staff. In future work, developing an individual-based model would allow us to describe in more detail the timetables and contacts of each

individual staff member working in the NH. This would allow us to take into account heterogeneities among residents in terms of care needs and susceptibility to norovirus infection.

Conclusions

This work provides an operational approach to simulate and better understand norovirus spread in NH settings. Based on a recent review, there is a strong need for more studies on the impact of hand hygiene-based interventions in long-term care, in particular randomized trials [7]. Because it allows assessing the impact of a wide range of control strategies in a fast and simple manner, the modeling approach we propose is a useful complement to such much-needed studies.

Appendix

Table 4 List of the model stochastic transitions and their rates

Events	Transitions	Rates
1- Resident admission to the NH	$S_R \rightarrow S_R + 1$	$\mu \times N_R$
2- Susceptible resident discharge out of the NH (or death)	$S_R \rightarrow S_R - 1$	$\mu \times S_R$
3- Susceptible resident exposed to the virus	$S_R \rightarrow S_R - 1$ & $E_R \rightarrow E_R + 1$	$\lambda_R = p \times [(1-h_{RR}) \times C_{RR} \times (I_R + \alpha \times E_R + \alpha \times A_R) + (1-h_{SR}) \times C_{SR} \times (I_S + \alpha \times E_S + \alpha \times A_S)]$
4- Exposed resident discharge out of the NH (or death)	$E_R \rightarrow E_R - 1$	$\mu \times E_R$
5- Start of symptoms in exposed residents	$E_R \rightarrow E_R - 1$ & $I_R \rightarrow I_R + 1$	$\epsilon \times E_R$
6- Infected symptomatic resident discharge out of the NH (or death)	$I_R \rightarrow I_R - 1$	$\mu \times I_R$
7- Asymptomatic resident discharge out of the NH (or death)	$A_R \rightarrow A_R - 1$	$\mu \times A_R$
8- End of symptoms in residents	$I_R \rightarrow I_R - 1$ & $A_R \rightarrow A_R + 1$	$\sigma \times I_R$
9- Recovery of an asymptomatic resident	$A_R \rightarrow A_R - 1$ & $R_R \rightarrow R_R + 1$	$\rho \times A_R$
10- Recovered resident discharge out of the NH (or death)	$R_R \rightarrow R_R - 1$	$\mu \times R_R$
11- Immunity loss of a resident	$R_R \rightarrow R_R - 1$ & $S_R \rightarrow S_R + 1$	$\theta \times R_R$
12- Susceptible staff member exposed to the virus	$S_S \rightarrow S_S - 1$ & $E_S \rightarrow E_S + 1$	$\lambda_S = p \times [(1-h_{SS}) \times C_{SS} \times (I_S + \alpha \times E_S + \alpha \times A_S) + (1-h_{SR}) \times C_{SR} \times (I_R + \alpha \times E_R + \alpha \times A_R)]$
13- Start of symptoms in exposed staff members	$E_S \rightarrow E_S - 1$ & $I_S \rightarrow I_S + 1$	$\epsilon \times E_S$
14- End of symptoms in staff members	$I_S \rightarrow I_S - 1$ & $A_S \rightarrow A_S + 1$	$\sigma \times I_S$
15- Recovery of an asymptomatic staff member	$A_S \rightarrow A_S - 1$ & $R_S \rightarrow R_S + 1$	$\rho \times A_S$
16- Immunity loss of a staff member	$R_S \rightarrow R_S - 1$ & $S_S \rightarrow S_S + 1$	$\theta \times R_S$

S_R and S_S respectively number of susceptible residents and staff members
 E_R and E_S respectively number of exposed residents and staff members
 I_R and I_S respectively number of infected symptomatic residents and staff members
 A_R and A_S respectively number of asymptomatic residents and staff members
 R_R and R_S respectively number of recovered residents and staff members
 μ admission and discharge rate
 p per-contact probability of transmission
 C_{RR} contact rate resident-resident
 C_{SR} contact rate staff-resident
 C_{SS} contact rate staff-staff
 h_{RR} hand hygiene compliance rate during resident-resident interactions
 h_{SR} hand hygiene compliance rate during staff-resident interactions
 h_{SS} hand hygiene compliance rate during staff-staff interactions
 α Relative infectiousness of A and E individuals
 $1/\epsilon$ Duration of incubation
 $1/\sigma$ Duration of symptoms
 ρ Recovery rate
 θ Rate of immunity loss

Abbreviations

HH, hand hygiene; NH, nursing home; SEIAR, susceptible, exposed, infected, asymptomatic, recovered

Acknowledgements

We would like to thank Lulla Opatowski, PhD, for helpful discussions and advice. We would also like to thank the staff of the "Jardins d'Alésia" nursing home for their participation to our survey.

Funding

No funding was obtained for this study.

Availability of data and materials

All data supporting our findings is contained within the manuscript.

Author's contributions

RA collected the data, developed and implemented the model, performed the simulations and the analyses, and wrote the paper. LT designed the study and the modeling framework, contributed to the data collection and to the analysis of the results. All authors read and approved the final manuscript.

Author's information

RA and LT presented this work in part at the Epidemics 5 conference in December 2015.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Neither ethics approval nor consent was required for this study, in accordance with French regulations, as our study was strictly observational and no personal (individual-level) data was collected (<https://www.cnil.fr>). Indeed, only NH-level data on numbers and durations of contacts between categories of individuals was collected through our questionnaire survey.

Received: 10 February 2016 Accepted: 8 July 2016

Published online: 09 August 2016

References

1. Strausbaugh LJ, Joseph CL. The burden of infection in long-term care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(10):674–9.
2. Nicolle LE. Infection prevention issues in long-term care. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(4):363–9.
3. Frenzen PD. Mortality due to gastroenteritis of unknown etiology in the United States. *J Infect Dis.* 2003;187(3):441–52.
4. Harris JP, Lopman BA, O'Brien SJ. Infection control measures for norovirus: a systematic review of outbreaks in semi-enclosed settings. *J Hosp Infect.* 2010;74(1):1–9.
5. Iturriza-Gomara M, Lopman B. Norovirus in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(5):437–43.
6. Smith A, Carusone SC, Loeb M. Hand hygiene practices of health care workers in long-term care facilities. *Am J Infect Control.* 2008;36(7):492–4.
7. Hocine MN, Temime L. Impact of hand hygiene on the infectious risk in nursing home residents: A systematic review. *Am J Infect Control.* 2015; 43(9):e47–52.
8. Simmons K, Gambhir M, Leon J, Lopman B. Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(8):1260–7.
9. Vanderpas J, Louis J, Reynders M, Mascart G, Vandenberg O. Mathematical model for the control of nosocomial norovirus. *J Hosp Infect.* 2009;71(3): 214–22.
10. Ozawa K, Oka T, Takeda N, Hansman GS. Norovirus infections in symptomatic and asymptomatic food handlers in Japan. *J Clin Microbiol.* 2007;45(12):3996–4005.
11. Gillespie DT. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *J Phys Chem.* 1977;81(25):2340–61.
12. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2015.
13. Kirk MD, Hall GV, Veitch MG, Becker N. Assessing the incidence of gastroenteritis among elderly people living in long term care facilities. *J Hosp Infect.* 2010;76(1):12–7.
14. Blower SM, Dowlatabadi H. Sensitivity and uncertainty analysis of complex models of disease transmission: an HIV model, as an example. *International Statistical Review/Revue Internationale de Statistique.* 1994;62:229–43.
15. Lopman B, Simmons K, Gambhir M, Vinje J, Parashar U. Epidemiologic implications of asymptomatic reinfection: a mathematical modeling study of norovirus. *Am J Epidemiol.* 2014;179(4):507–12.
16. Graham DY, Jiang X, Tanaka T, Opekun AR, Madore HP, Estes MK. Norwalk virus infection of volunteers: new insights based on improved assays. *J Infect Dis.* 1994;170(1):34–43.
17. Lopman BA, Reacher MH, Vipond IB, Sarangi J, Brown DW. Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):318–24.
18. Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinje J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, Koopmans M. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2002;35(3):246–53.
19. Liu WI, Liang SY, Wu SF, Chuang YH. Hand hygiene compliance among the nursing staff in freestanding nursing homes in Taiwan: a preliminary study. *Int J Nurs Pract.* 2014;20(1):46–52.
20. Pan A, Domenighini F, Signorini L, Assini R, Catenazzi P, Lorenzotti S, Patroni A, Carosi G, Guerrini G. Adherence to hand hygiene in an Italian long-term care facility. *Am J Infect Control.* 2008;36(7):495–7.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



5.6 Compléments

Questionnaire sur l'organisation d'un EHPAD

I- Généralités sur l'EHPAD "Jardins d'Alésia" : Résidents

Nombre total de lits Existe-t-il des chambres multiples? oui non Si oui, quel type de chambre multiple et combien y en a-t-il?

Nombre de chambres

Combien y a-t-il de résidents en ce moment?

Combien de résidents ont été admis pendant le mois?

Combien de résidents ont quitté l'EHPAD pendant le mois?

II- Généralités sur l'EHPAD "Jardins d'Alésia" : Personnel

Quel est l'effectif total du personnel?

Quelles catégories de personnel sont présentes dans votre EHPAD ? Pour chaque catégorie indiquez l'effectif total (en ETP) du personnel et l'effectif présent de jour et de nuit

Catégorie	Effectif total	Effectif présent le jour	Effectif présent la nuit
Catégorie 1 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 2 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 3 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 4 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 5 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 6 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 7 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

III- Contact des résidents

Quel type de contacts un résident typique a-t-il avec le personnel?
Pour chaque catégorie de personnel, indiquez le nombre approximatif de fois qu'un résident les voit en 24H. et la durée approximative de ces visites :

Catégorie	Nb de visites reçues par un résident en 24H	Durée moyenne des visites
Catégorie 1 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 2 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 3 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 4 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 5 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 6 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Catégorie 7 <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Questionnaire sur l'organisation d'un EHPAD

IV- Contact du personnel

Quel type de contacts un membre du personnel "typique" a-t-il avec les résidents ?

Pour chaque catégorie de personnel, indiquez le nombre approximatif de fois qu'ils sont en contact avec un résident en 24H, et la durée approximative de ces visites :

Catégorie 1	<input type="text"/>	Nb de visites effectuées en 24H	<input type="text"/>	Durée moyenne des visites	<input type="text"/>
Catégorie 2	<input type="text"/>	Nb de visites effectuées en 24H	<input type="text"/>	Durée moyenne des visites	<input type="text"/>
Catégorie 3	<input type="text"/>	Nb de visites effectuées en 24H	<input type="text"/>	Durée moyenne des visites	<input type="text"/>
Catégorie 4	<input type="text"/>	Nb de visites effectuées en 24H	<input type="text"/>	Durée moyenne des visites	<input type="text"/>
Catégorie 5	<input type="text"/>	Nb de visites effectuées en 24H	<input type="text"/>	Durée moyenne des visites	<input type="text"/>
Catégorie 6	<input type="text"/>	Nb de visites effectuées en 24H	<input type="text"/>	Durée moyenne des visites	<input type="text"/>
Catégorie 7	<input type="text"/>	Nb de visites effectuées en 24H	<input type="text"/>	Durée moyenne des visites	<input type="text"/>

V- Absences du personnel

Que se passe-t-il lorsqu'un membre du personnel est absent : pour chaque catégorie de personnel indiquez les pratiques courantes. Remplacement suivant la nature de la profession? Fonctionnement de l'EHPAD en sous-effectif (si oui jusqu'à combien d'absents?) ?

Catégorie 1	<input type="text"/>
Catégorie 2	<input type="text"/>
Catégorie 3	<input type="text"/>
Catégorie 4	<input type="text"/>
Catégorie 5	<input type="text"/>
Catégorie 6	<input type="text"/>
Catégorie 7	<input type="text"/>

Remarque :

VI- Contacts entre résidents

Combien de résidents voit en moyenne un résident par jour?

Questionnaire sur l'organisation d'un EHPAD

VII- Organisation des horaires du personnel

Catégorie 1

Catégorie 2

Catégorie 3

Catégorie 4

Durée hebdomadaire

Durée hebdomadaire

Durée hebdomadaire

Durée hebdomadaire

Travail jour/nuit ou jour seulement?

- jour/nuit
 jour

Travail jour/nuit ou jour seulement?

- jour/nuit
 jour

Travail jour/nuit ou jour seulement?

- jour/nuit
 jour

Travail jour/nuit ou jour seulement?

- jour/nuit
 jour

Travail en "shifts"?

- oui non

Travail en "shifts"?

- oui non

Travail en "shifts"?

- oui non

Travail en "shifts"?

- oui non

Si oui, sous quelle forme?

Si oui, sous quelle forme?

Si oui, sous quelle forme?

Si oui, sous quelle forme?

Jours de repos?

Jours de repos?

Jours de repos?

Jours de repos?

Catégorie 5

Catégorie 6

Catégorie 7

Durée hebdomadaire

Durée hebdomadaire

Durée hebdomadaire

Travail jour/nuit ou jour seulement?

- jour/nuit jour

Travail jour/nuit ou jour seulement?

- jour/nuit jour

Travail jour/nuit ou jour seulement?

- jour/nuit jour

Si oui, sous quelle forme?

Si oui, sous quelle forme?

Si oui, sous quelle forme?

Jours de repos?

Jours de repos?

Jours de repos?

Questionnaire sur l'organisation d'un EHPAD

VIII- Contacts entre membres du personnel

Combien de personnel voit un membre du personnel en fonction de sa catégorie?

Catégorie 1

Catégorie 2

Catégorie 3

Catégorie 4

Catégorie 5

Catégorie 6

Catégorie 7

IX- Infection de la gastro-entérite

Episodes de cas groupés

Y a-t-il eu des épisodes de cas groupés cet hiver?

Avez-vous eu des cas de gastro cet hiver?

Avez-vous eu des épidémies? Combien?

Pour chaque épidémie

Pouvez-vous estimer le nombre total cas environ ;

Chez les résidents?

Chez le personnel?

Pouvez-vous donner la durée approximative? (en jours)

Trouvez-vous qu'il y a eu moins de cas d'épidémie cet hiver par rapport aux hivers précédents suite à notre intervention?

X- L'environnement au sein de l'EHPAD

Questionnaire sur l'organisation d'un EHPAD

XI- Prévention

En cas d'épidémie, quelle(s) stratégies de contrôle mettez-vous en place?

- Isolation des cas
- Cohortage des cas
- Hygiène de mains renforcée
- Restrictions des visites
- Suppression des animations
- Ralentissement des activités paramédicales

Autres Si oui, veuillez précisez

XII- Visiteurs

Combien de visiteur voit un résident en moyenne par jour?

Cela varie-t-il avec le jour de la semaine?

Oui Non

Quel type de visiteur voit-il et à quelle fréquence? (par semaine)

Catégorie 1

Fréquence (par semaine)

Catégorie 2

Fréquence (par semaine)

Catégorie 3

Fréquence (par semaine)

Catégorie 4

Fréquence (par semaine)

XIII- Hygiène des mains

Combien de fois par jour les résidents se frictionnent-ils les mains en avec une SHA?

Y a-t-il des moments où tous les résidents sont incités à faire une friction? (ex. avant un repas à l'entrée du restaurant)

Avez-vous l'impression que ces frictions sont devenues plus fréquentes suite à l'intervention?

De même pour les visiteurs?

Chapitre 6

L'antibiorésistance

Depuis la découverte des antibiotiques par Alexander Fleming en 1928, l'effet initialement miraculeux de ces médicaments a entraîné un effet secondaire inattendu : la résistance des cibles. Aujourd'hui, l'antibiorésistance est devenu l'un des phénomènes les plus problématiques de notre ère. Ce phénomène entraînant la mort de millions de personnes partout sur la planète continue de se propager et se développe plus vite que la fabrication de nouveaux antibiotiques.

6.1 Définition

Par définition, l'antibiorésistance est un phénomène naturel correspondant au développement d'une ou plusieurs résistance.s chez une bactérie, entraînant l'inefficacité des mécanismes d'action (figure 6.1) d'un ou de plusieurs antibiotique.s. Ce phénomène, résultant de l'adaptation d'une bactérie à son environnement, fait partie du processus d'évolution bactérienne. Il existe quatre principaux mécanismes d'attaque antibiotique contre les bactéries :

1. **Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne** : la synthèse (la D-cyclosérine, la fosfomycine) ou le transfert (la bacitracine) des précurseurs de la paroi sont inhibés. D'autres antibiotiques comme les glycopeptides, se lient à un intermédiaire de la synthèse du peptidoglycane ou empêchent son action dans la synthèse comme les beta-lactamines.
2. **Inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique** : Les polymyxines traversent la paroi bactérienne pour perturber la perméabilité membranaire de la bactérie.
3. **Inhibition de la synthèse protéique** : Certains antibiotiques interviennent au cours des trois étapes de la traduction, en inhibant l'action des ribosomes

(macrolides, lincosamides, streptogramines, phénicolés, oxazolidinones, tétracyclines et aminoglycosides), en se fixant au facteur d'élongation de la traduction (acide fusidique) ou sur l'aminocyl-ARNt synthétase essentielle à l'étape finale de la traduction (mupirocine).

4. **Inhibition de la synthèse d'ADN** : D'autres antibiotiques vont directement attaquer l'information génétique de la bactérie (ansamycines, quinolones, fluoroquinolones, sulfamides et diaminopyridines).
5. **Autres mécanismes de défense intracellulaires** : Les sulfamides agissent comme des vitamines, entrant en compétition avec des métabolites bactériens.

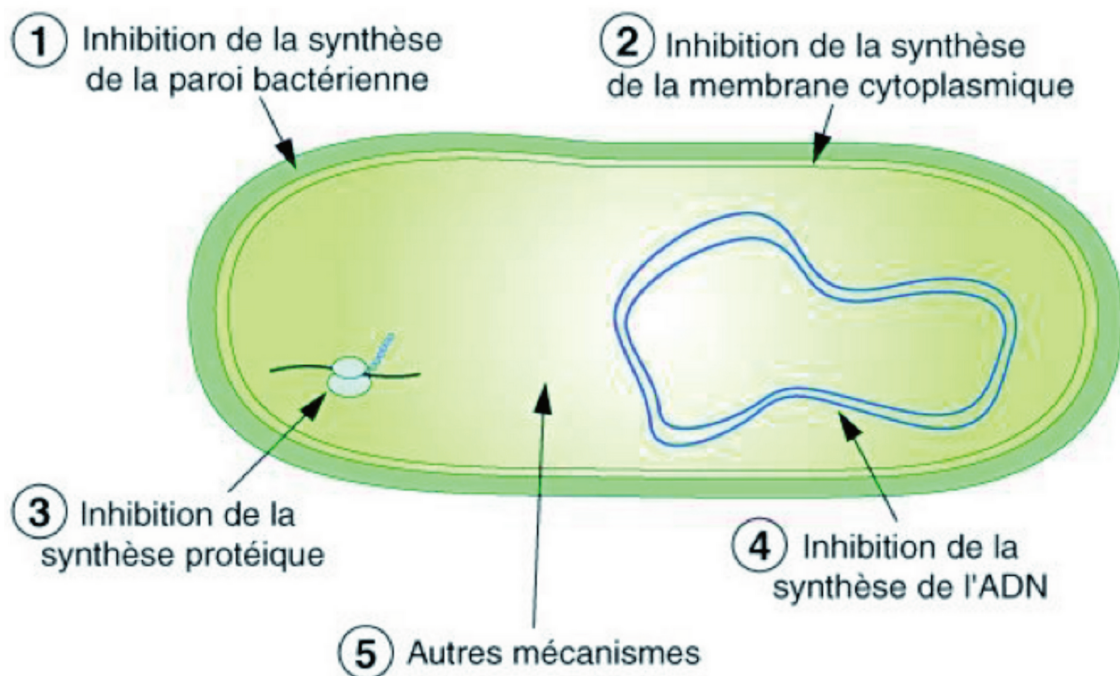


FIGURE 6.1 – Principaux mécanismes d'action des antibiotiques [7]

Cependant, la consommation inadaptée et abusive des antibiotiques a entraîné une augmentation accélérée de la résistance de nombreuses espèces bactériennes à un nombre croissant d'antibiotiques commercialisés à travers quatre différents mécanismes de résistance :

1. **Enzymatique** : La bactérie produit des enzymes qui vont hydrolyser ou modifier l'antibiotique.
2. **Modification de la cible** : A travers des mécanismes de modification, les antibiotiques ne reconnaissent plus leur cible.

3. **Imperméabilité** : La perméabilité de la bactérie diminue en modifiant la structure des porines ou en diminuant leur synthèse. De ce fait, les antibiotiques ne peuvent plus pénétrer au sein de la bactérie.
4. **Efflux** : Ce mécanisme consiste à éjecter l'antibiotique à l'aide d'une pompe à efflux.

6.2 Épidémiologie

Le bilan français n'est malheureusement pas le plus exemplaire. En effet, environ 158 000 infections à bactéries multi-résistantes sont répertoriées chaque année en France, entraînant une augmentation des durées d'hospitalisations. De surcroît, cette dernière a dépensé en 2015 entre 71 et 441 millions d'euros de surconsommation d'antibiotiques, en comparaison avec nos homologues européens. La figure 6.2 illustre la répartition de la consommation d'antibiotiques en Europe. La France est malgré tout le 3ème pays le plus consommateur en Europe derrière la Grèce et Chypre (au 31 décembre 2017). La diminution de la consommation d'antibiotiques observée au début des années 2000 ne s'est pas poursuivie par la suite [106].

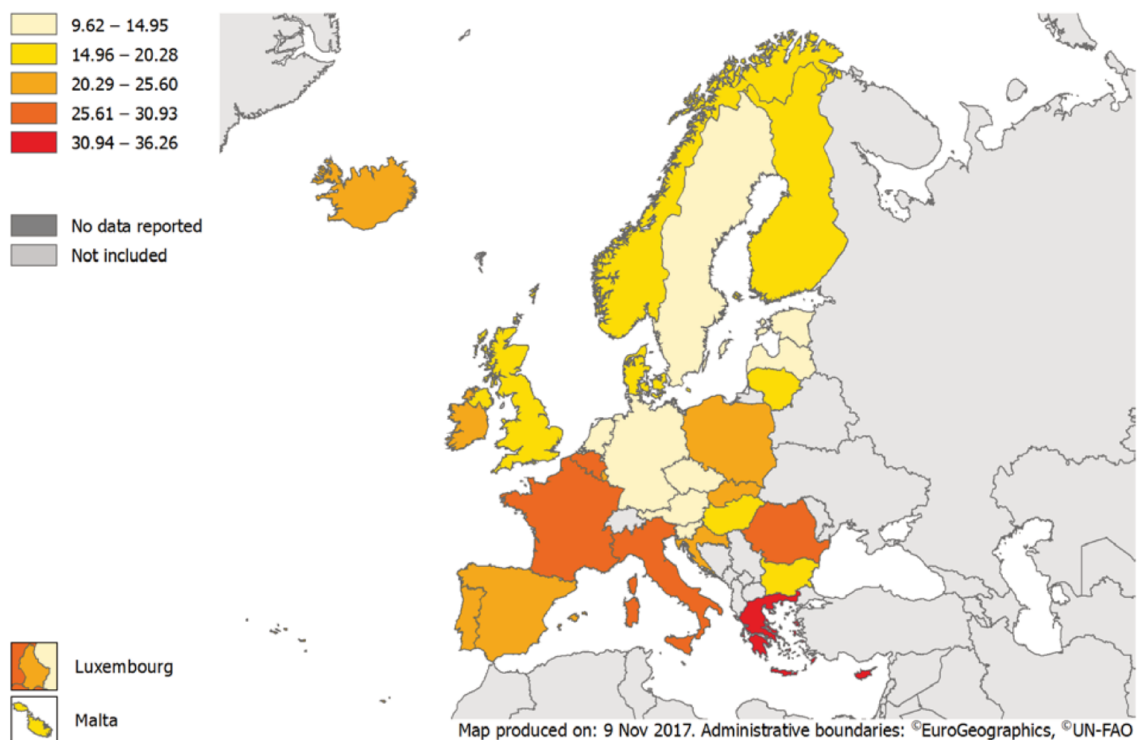


FIGURE 6.2 – Consommation d'antibiotiques en Europe en 2017 [8]

6.3. Espèces principalement concernées en Europe

La mortalité associée à l'antibiorésistance est difficile à évaluer. Chaque année, elle est estimée à 700 000 décès dans le monde, dont 25 000 en Europe [24] et 12 500 en France [107], soit la moitié de la population européenne concernée.

La figure 6.3 présente la proportion de mortalité attribuée aux bactéries résistantes, par type d'infection répertoriée. On peut constater que les décès dus aux SARM ne sont pas les plus fréquents [108]. Cette proportion a en fait diminué au cours du temps [9].

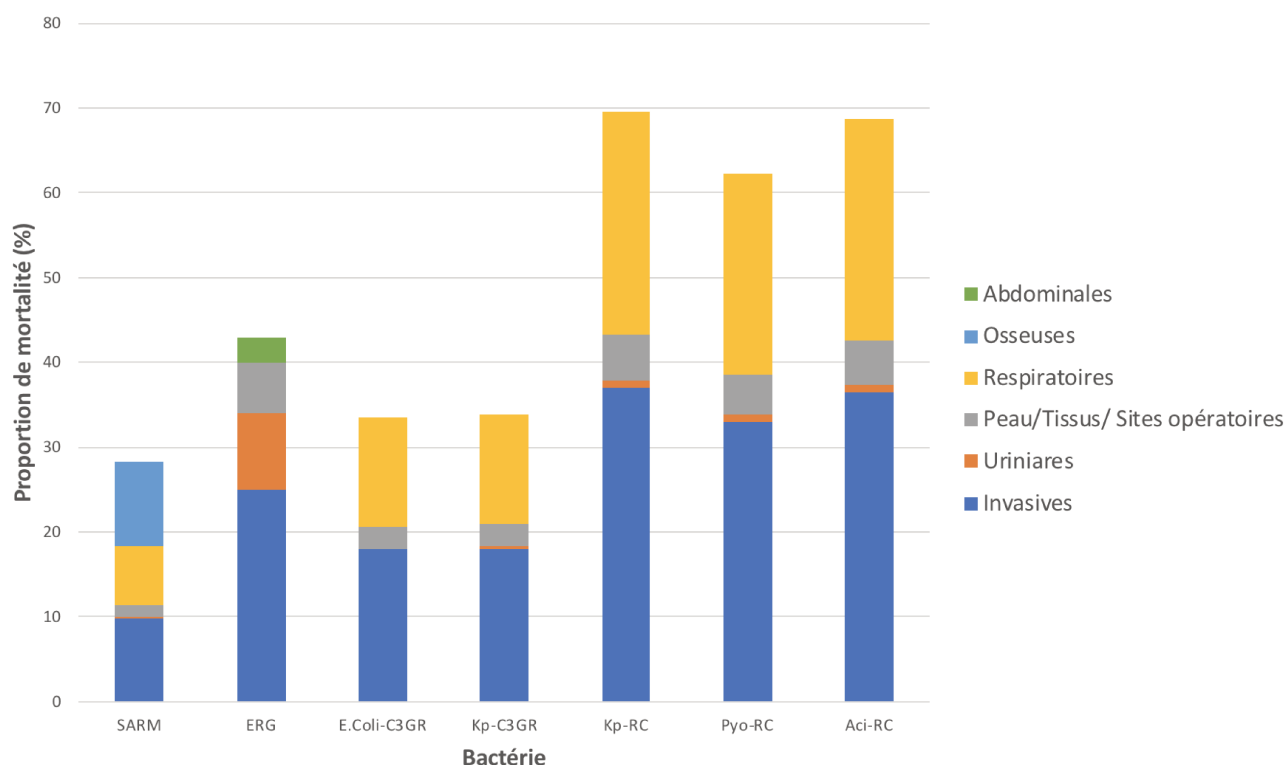


FIGURE 6.3 – Mortalité du à l'antibiorésistance en France

6.3 Espèces principalement concernées en Europe

Staphylococcus aureus : Ces bactéries possèdent une résistance naturelle à l'acide nalidixique et à la colistine. Elles ont développé une résistance aux bêta-lactamines et particulièrement à la méthiciline (SARM). Le pourcentage moyen de porteurs de SARM en Europe était de 13.7% mais une baisse significative a été constatée entre 2013 et 2016.

6.3. Espèces principalement concernées en Europe

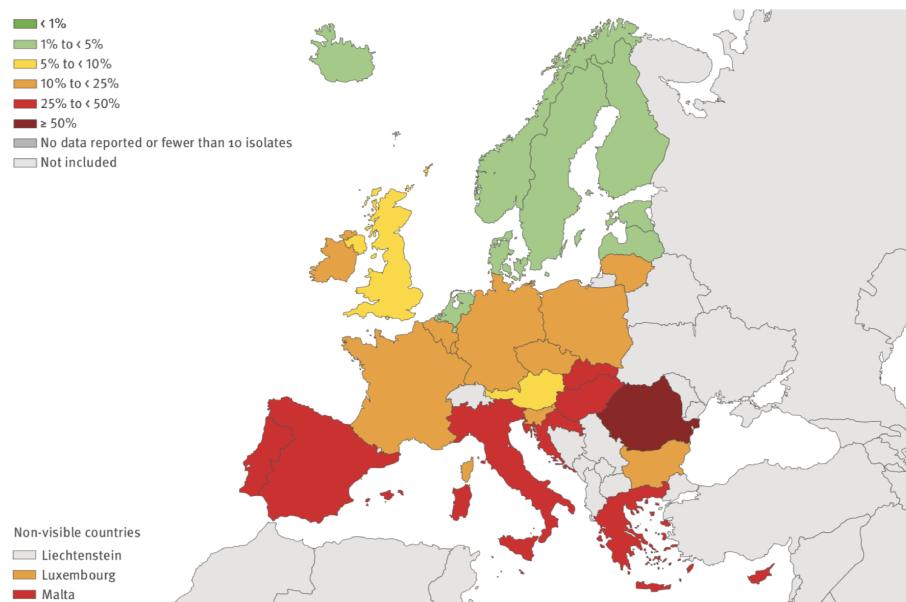


FIGURE 6.4 – Répartition (%) des souches SARM isolées en Europe en 2016 [9]

Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) : Il s'agit principalement d'*Enterococcus faecium*. Le pourcentage moyen de porteurs d'ERV en Europe était de 11.8% en 2016 avec aucune différence significative constatée entre 2013 et 2016.

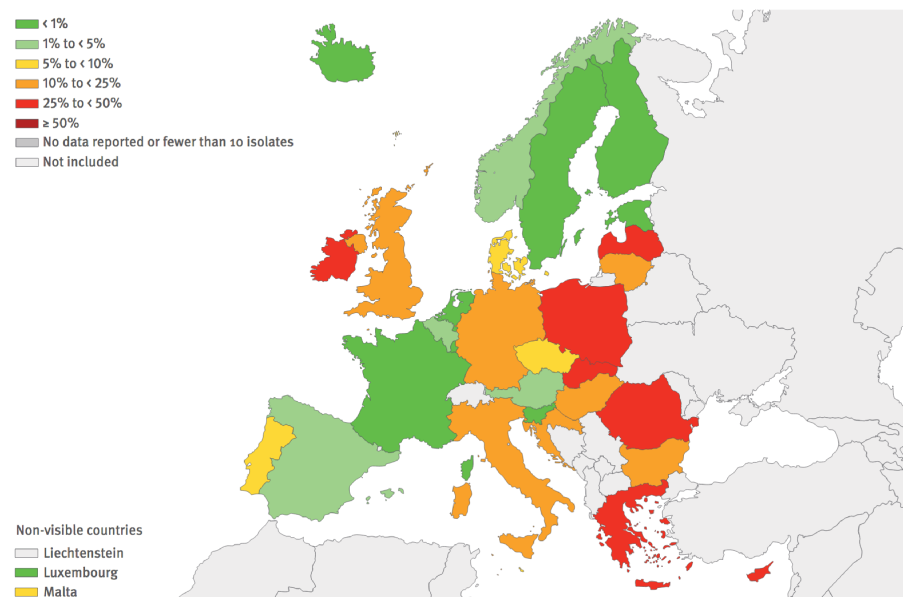


FIGURE 6.5 – Répartition (%) des souches ERV (*Enterococcus faecium*) isolées en Europe en 2016 [9]

Escherichia coli En 2016, plus de la moitié des souches d'*E. coli* isolées en Europe étaient résistantes à au moins un antibiotique : aux aminopénicillines (57.4 %), aux fluoroquinolones (21.0%), aux C3G (12.4%), aux aminoglycosides (9.8%) et aux

carbapenemes (<0.1%) en 2016.

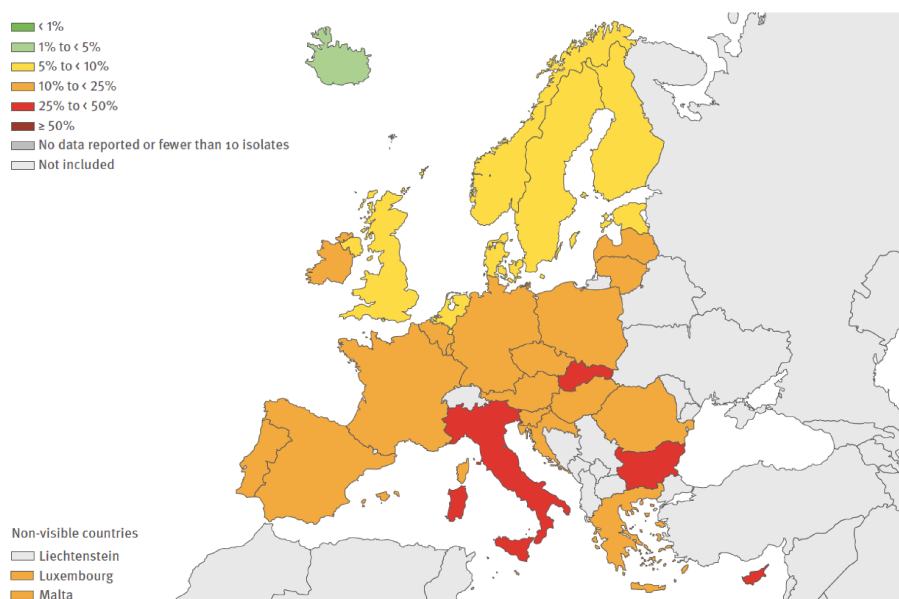


FIGURE 6.6 – Répartition (%) des souches E.coli-C3GR isolées en Europe en 2016^[9]

Klebsiella pneumoniae : En 2016, plus d'un tiers des souches de *K. pneumoniae* isolées en Europe étaient résistantes à au moins un antibiotique : aux aux C3G (25.7%), fluoroquinolones (24.6%), aux aminoglycosides (19.0%) et aux carbapenemes (6.1%).

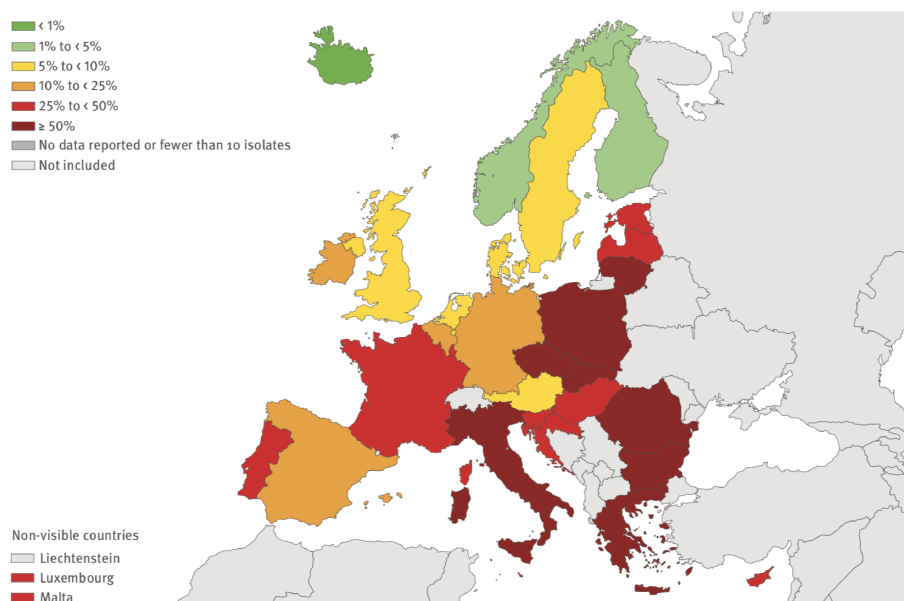


FIGURE 6.7 – Répartition (%) des souches *Klebsiella pneumoniae* isolées en Europe en 2016^[9]

Pseudomonas aeruginosa : Environ un tiers des souches isolées sont résistantes à au moins un antibiotique. En 2016, les antibiotiques principalement concernés étaient les C3G (25.7%), fluoroquinolones (15.0%), aminoglycosides (10.0%) et carbapenemes (15.0%).

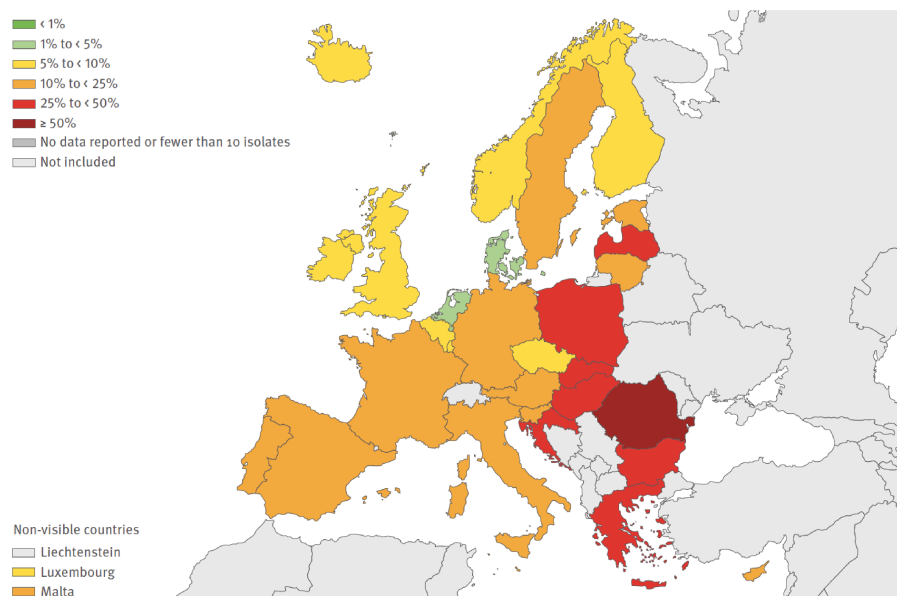


FIGURE 6.8 – Répartition (%) des souches *Pseudomonas aeruginosa* résistantes aux carbapenemes en 2016 [9]

6.4 Prévention

Depuis le début des années 2000, des campagnes de préventions et des actions visant à réduire la consommation d'antibiotiques ont été mises en place pour informer sur l'antibiorésistance à la fois à la population générale, aux patients mais aussi aux professionnels de santé en établissement de soins et en médecine de ville :

- Campagnes publicitaires
- Respect des traitements
- Vaccination
- Hygiène

En 2007, le CDC aux États-Unis a publié un guide de contrôle des organismes multi-résistants en établissement de soins pour prévenir et contrôler de potentielles épidémies [109]. Les stratégies de contrôle sont cohérentes avec celles préconisées contre les infections nosocomiales. Néanmoins, ces mesures nécessitent des ressources financières, humaines et une organisation adaptées à l'établissement de soins et à la bactérie.

Chapitre 7

Propagation d'entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) au sein d'un hôpital : Modélisation utilisant des données sur les réseaux de transferts de patients entre services

7.1 Les entérocoques résistants à la vancomycine

Les entérocoques sont des micro-organismes bactériens à Gram positif ; il existe 35 espèces différentes du genre *Entérocooccus*. Ils se logent dans les intestins (flore commensale) de l'Homme et des animaux. Ils peuvent rester plusieurs mois dans le tube digestif sans entraîner d'infection[110]. Il est également possible d'en détecter des souches dans l'environnement via l'eau et les aliments, mais plus rarement[111].

Les premières souches d'entérocoques résistants à la vancomycine ont été identifiées en 1986 en France[112] et peu de temps après aux États-Unis[113]. Les espèces d'entérocoques les plus répandues en milieu de soins sont *Enterococcus faecium* (80 à 90% des cas) et *Enterococcus faecalis* (10% des cas)[11]. Même si leur virulence est relativement faible, les entérocoques sont responsables d'infections urinaires, de bactériémie, d'endocardites et d'infections de plaies, en particulier à l'hôpital où les risques sont plus élevés, avec des infections potentiellement létales chez les patients

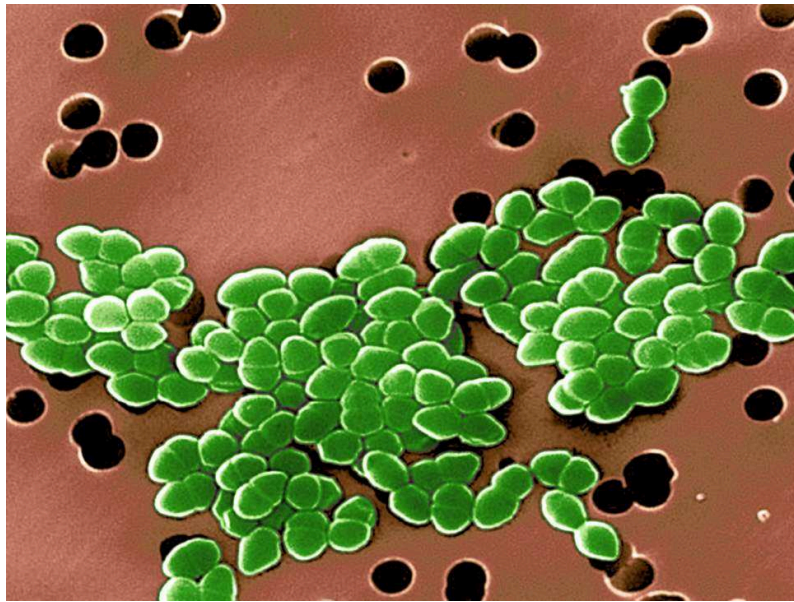


FIGURE 7.1 – Capture d’entérocoques résistants à la vancomycine au microscope électronique à balayage [10]

fragiles (dialyse, transplantation, réanimation), les immunodéprimés [11] ou chez les nouveaux-nés [114].

Le contrôle des entérocoques est néanmoins difficile. Ils sont naturellement résistants aux céphalosporines de 3ème génération, aux aminosides (sauf la gentamycine qui est relativement basse), aux fluoroquinolones, à la pénicilline et à l’amoxicilline [115].

Pour les traiter les infections à entérocoques, les antibiotiques généralement utilisés sont les pénicillines, les glycopeptides et aminosides. Cependant, les ERV sont fortement résistants aux glycopeptides (dont la vancomycine). Cet antibiotique inhibe les dernières étapes de la synthèse du composant principal de la paroi cellulaire, le peptidoglycane (mécanisme 1, chapitre 6, figure 6.1). Les ERV modifient la cible des glycopeptides à l’aide de l’expression des gènes de résistance *vanA* ou *vanB* pour empêcher cette inhibition.

7.2 Épidémiologie

Dans certains pays d’Europe, la proportion des ERV parmi les entérocoques dépasse également les 25%. En France la diffusion des ERV reste limitée, mais le nombre de signalements d’épisodes d’ERV est en augmentation [11] (figure 7.2).

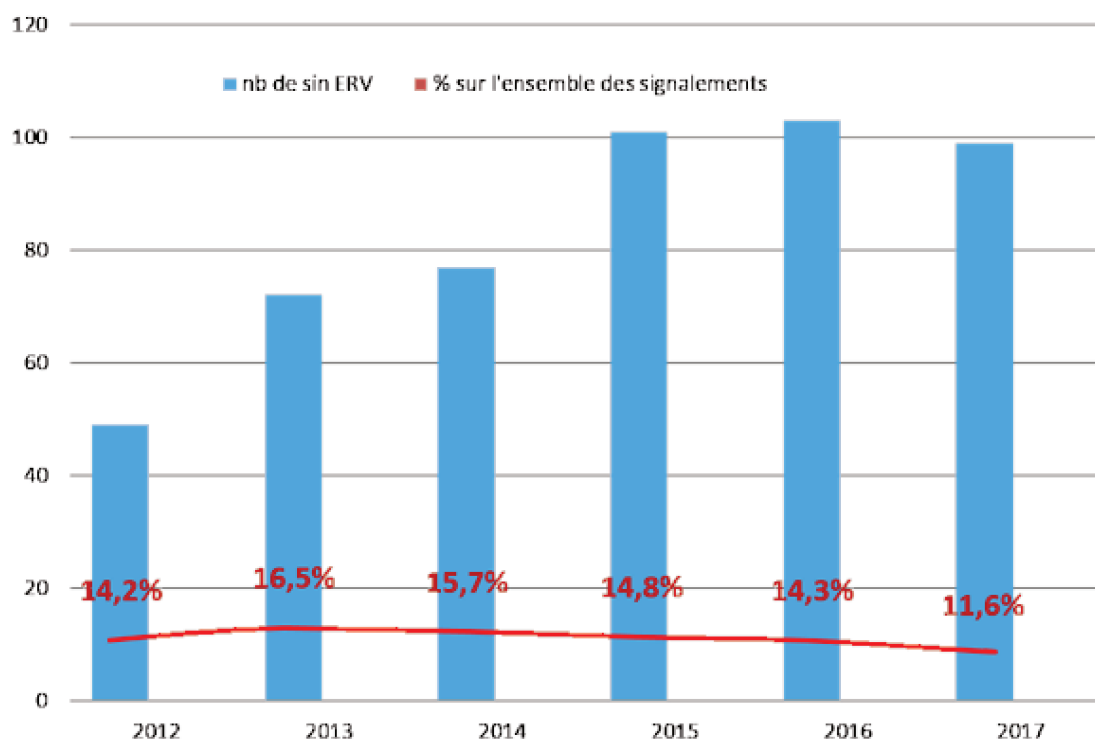


FIGURE 7.2 – Nombre de signalements ERV en île-de-france entre 2012 et 2017 [11]

En 2017, 87 épisodes d'ERV (*E.faecium*) en milieu hospitalier ont été signalés sur le territoire français, dont 14 épisodes épidémiques. Au total, 124 cas porteurs ont été identifiés, incluant 94% de colonisation asymptomatique. 37 cas étaient secondaires [11]. Les cas index provenaient principalement de médecine interne (57%), réanimation (23%), chirurgie (13%) et soins de suite et réadaptation (7%). 10% des cas ont contracté une infection : urinaire (42%), bactériémies (31%), ou pulmonaire (9%).

De manière générale, les infections à ERV entraînent des durées de séjours plus longues en milieu hospitalier et donc un risque épidémique croissant [113, 116, 117].

En termes de coûts, peu d'études quantifient les conséquences économiques associées aux ERV, notamment par la difficulté d'évaluer toute la part de l'antibiorésistance sur les infections nosocomiales. Comme expliqué dans les chapitres précédents, peu de données sont disponibles dans les pays en développement et en fonction du nombre de cas identifiés, de la structure de l'hôpital et des ressources disponibles, les conséquences économiques diffèrent. Le coût attribuable aux infections liées au sang

suite à une infection à ERV est d'environ 1 713 dollars par patient aux États-Unis [118]. Dans un hôpital à New York dans les années 90, le coût de l'hospitalisation de 262 patients porteurs (colonisés et infectés) s'élevait à plus de 27 millions de dollars en un an [119]. Au niveau européen, l'étude d'une épidémie d'ERV à Utrecht aux Pays-Bas, sur une période de quatre mois, a montré que les pertes associées à son contrôle s'élevaient à 35 500 euros ; en Allemagne, un coût de 13 157 euros par cas a été estimé. En Australie, dans les années 2000, le contrôle d'une épidémie d'ERV a coûté environ 2.7 millions de dollars sur une période de six mois [120]. Les coûts associés à une épidémie au Canada étaient estimés à environ 13 000 dollars Canadien en moyenne par jour et par patient contrôlés, et en moyenne 47 000 dollars par jour et par patient porteur d'ERV [121]. Une analyse coût-utilité (QALY) américaine a estimé à 11 703 dollars par vie sauvée le coût du contrôle d'une épidémie d'ERV [122].

7.3 Contrôle en milieu hospitalier

En France, en 2014, le ministère des affaires sociales et de la santé a publié des instructions relatives aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries émergentes hautement résistantes aux antibiotiques [123]. Un consensus est établi entre les guides français et internationaux. En plus des recommandations et guides internationaux publiés sur le contrôle des épidémies nosocomiales [51, 109], des guides spécifiques à la lutte contre la propagation des entérocoques résistants à la vancomycine ont également été publiés [124, 46]. Parmi les stratégies de contrôle préconisées, la surveillance, le dépistage des patients et l'hygiène sont décrits comme étant les plus efficaces [125, 126, 127].

Cependant, le problème des limites des ressources financières d'un hôpital persiste, entraînant des désorganisations et des situations endémiques [128]. Au cours des dernières décennies, différentes études ont décrit des épidémies hospitalières d'ERV et leur contrôle. Pour autant, ces études se limitaient généralement aux services de soins intensifs, même si certaines études ont porté sur les enfants et nouveaux-nés, notamment en Irlande, en Israël et au Brésil [129, 114, 130].

Auteurs	Année	Pays	Signal.	T.atb	Isol. Géo	Surv. active	Dépist	HM	Staff	Nett./ Désin f	Tenue	Durée (mois)	Nombre cas
Gray JW et al.	2000	UK					X			X		20	532 (2 morts)
Puzniak LA et al.	2001	USA		X (ceftazidime, ciprofloxacine)								12	42
Byers KE et al.	2001	USA	X	X (vancomycine réduite)	X		X	X		X		4	56
Tenorio AR et al.	2001	USA						X			X		10
Puzniak LA et al.	2002	USA									X	12	59 vs. 73
Srinivasan A et al.	2002	USA									X	6	32
Muto CA et al.	2002	USA			X		X					24	193
Cooper E et al.	2002	Australie						X		X		36	99
Timmers GJ et al.	2002	Pays-Bas			X			X	X			4	21
Calfee DP et al.	2003	USA			X	X	X					60	1050
Wang JT et al.	2004	Taiwan			X		X					60	20
Cheng AC et al.	2004	Australie			X	X	X					3	5
Christiansen KJ et al.	2004	Australie		X (C3G; vancomycine réduits)			X					6	169
Puzniak LA et al.	2004	USA									X	30	
Golan Y et al.	2005	USA			X							4	19
Scheetz MH et al.	2006	USA		X (linezolid)								8	20
Hayden MK et al.	2006	USA						X		X		9	
Vernon MO et al.	2006	USA						X		X	X	9/1000	
Mascini EM et al.	2006	Pays-Bas			X	X	X	X					27
Lucet JC et al.	2007	France	X	X (réduction)	X		X		X			1	39
Yoonchang SW et al.	2007	Corée du Sud		X (réduction)	X	X	X	X				46	121
Kritsotakis EI et al.	2008	Grèce		X									
Henard S et al.	2009	France	X	X (glycopeptides)	X		X	X				46	900
Diguio N et al.	2009	France				X	X	X		X		48	19
Cheng VC et al.	2009	Hong Kong			X			X				1	4

Pereira GH et al.	2010	Brésil	X		X	X	X	X		X		17	110
Jehl C et al.	2011	France		X (réduction)	X		X	X				9	0
Moretti ML et al.	2011	Brésil			X	X	X					30	321
Grabsch EA et al.	2012	Australie					X			X		12	5
Borbolla D et al.	2012	Argentine			X	X	X					12	67
Fournier S et al.	2012	France			X	X	X			X		24	128
Rossini FA et al.	2012	Brésil					X	X		X	X	12	161
Carmona F et al.	2012	Brésil		X (vancomycine)		X	X					12	5 (3 morts)
Escaut L et al.	2013	France		X		X	X					12	13
Senn L et al.	2013	Suisse	X	X (réduction)	X		X	X		X		10	44
Kecik Bosnak V et al.	2013	Turquie			X	X						3	34
Friedman ND et al.	2013	Australie					X	X		X		48	167
Pusch T et al.	2013	USA		X (vancomycine; cefazoline; cefotaxime; clindamycine)		X	X				X	3	13
Popiel KY et al.	2014	Canada			X		X					39	145
Cheng VC et al.	2014	Hong Kong	X	X		X	X	X		X		29	50
Lai CK et al.	2017	Hong Kong		X (vancomycine; ceftazidime; ceftriaxone)			X	X				4	34
Frakking FNJ et al.	2018	Pays-Bas			X	X	X	X		X		22	242

TABLE 7.1 – Articles de descriptions du contrôle des épidémies d’ERV. T.atb = Traitement antibiotique, Isol Géo = Isolement Géographique, Surv. active = Surveillance active, Dépist = Dépistage, Staff = Recrutement de personnel supplémentaire, Nett./Désinf = Nettoyage/Désinfection, Tenue = Tenue du personnel (Blouse, gants, masques)

Le tableau 7.1 répertorie les études décrivant le contrôle d’épidémies d’ERV en milieu hospitalier publiées depuis 2000 dans l’objectif de mettre en évidence l’impact, positif ou négatif, de l’organisation et de l’implémentation de stratégies de contrôle.

Sur les 43 articles analysés, 6 portent sur des épidémies déroulées en France (figure 7.3) [131, 132, 133, 125, 134, 126]. Au début des années 2000, les études d’épidémies contrôlées publiées étaient principalement d’origine étasunienne [135, 61, 136, 137, 138, 40, 139].

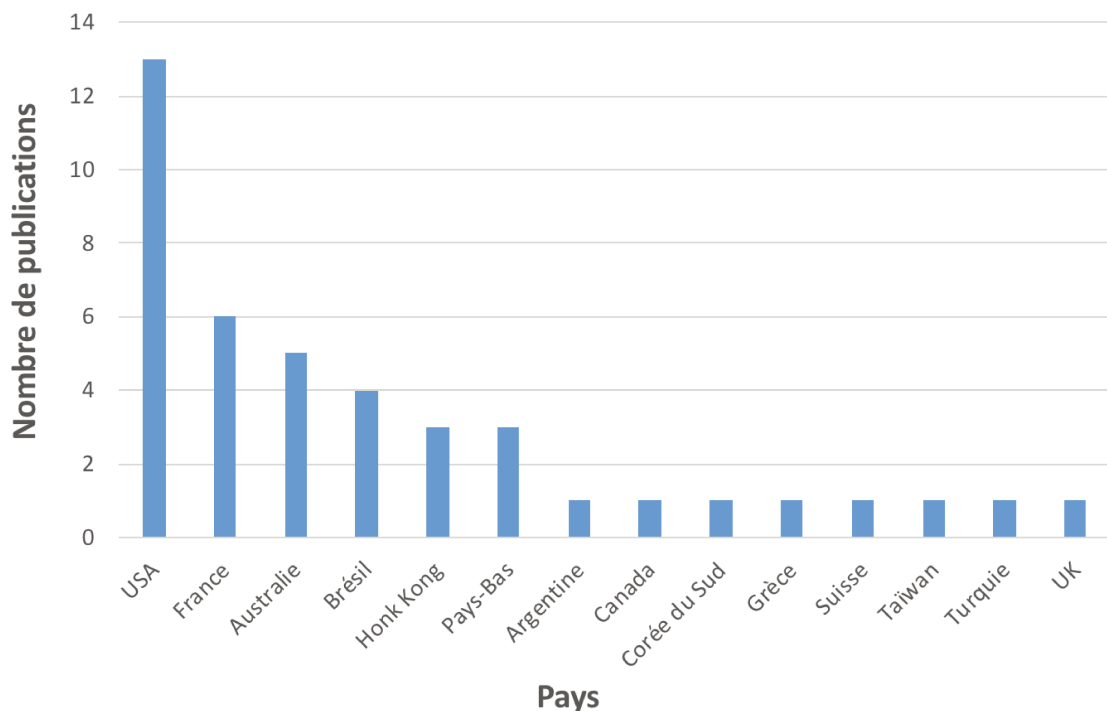


FIGURE 7.3 – Nombre de publications par pays

7.3.1 Signalement, surveillance active, dépistage et isolement géographique

Le dépistage est la mesure la plus fréquemment mise en place [140, 40, 139, 141, 142, 120, 143, 131, 144, 133, 145, 146, 125, 128, 147, 148, 134, 149, 150, 126, 151,

[152, 153, 154, 155, 156, 157] (figure 7.4). Ce n'est pas en soit une mesure empêchant la propagation des ERV en milieu hospitalier, mais dépister permet de détecter le maximum de cas afin d'implémenter d'autres mesures telles que l'isolement géographique, qui, arrive en seconde position [136, 40, 158, 139, 141, 142, 159, 143, 131, 144, 133, 160, 146, 125, 128, 148, 134, 126, 161, 154, 157]. Le dépistage des patients est généralement combiné à un signalement aux institutions ou bases de données hospitalières pendant et après l'épidémie, dans une perspective de prévention des potentielles épidémies [136, 131, 133, 146, 151, 155].

7.3.2 Traitements antibiotiques

Au niveau des traitements antibiotiques, les objectifs pouvaient être de réduire des prescriptions antibiotiques [136, 131, 144, 125, 151], ou de combiner plusieurs antibiotiques en plus de la vancomycine comme la ceftazidime [135, 156] ; cirprofloxacine [135] ; C3G [120] ; linezolid [162] ; cefazoline, cefotaxime et clindamycine [153] ; et ceftriaxone [156].

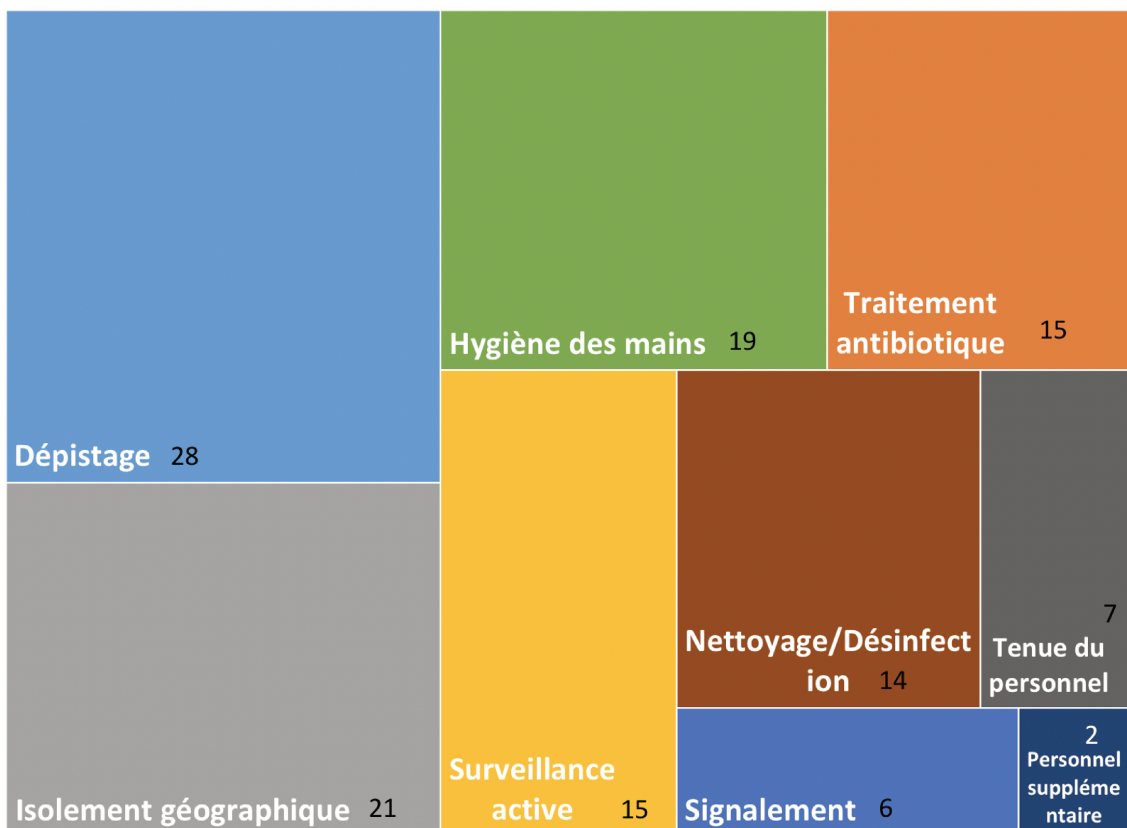


FIGURE 7.4 – Nombre de publications par stratégie

7.3.3 Personnel

Les mesures de contrôle liées à la tenue du personnel comprennent le port de gants, de masques (stériles ou non) et de blouses [137, 135, 138, 61, 163, 149, 153]. Le personnel étant un vecteur potentiel de transmission d'ERV, le changement de gants et masques est primordial pour empêcher leur diffusion. Lors de mesures d'isolement géographique des patients concernés (cas, contacts), du personnel supplémentaire peut être amené à être recruté.

7.3.4 Hygiène

De manière analogue aux stratégies d'hygiène décrites dans les chapitres précédents, le renforcement des mesures d'hygiène des mains et de l'environnement hospitalier a un impact positivement important, reconnu et mis en évidence dans 18 publications.

7.4 Résumé et objectifs du troisième article

Comme nous l'avons vu, les ERV sont souvent portés asymptomatiquement mais ils peuvent entraîner de graves infections (bactériémies, infections urinaires, endocardites) et sont difficiles à contrôler. Malgré les recommandations publiées à l'échelle nationale et internationale, leur implémentation peut s'avérer délicate par manque de ressources financières et humaines pour contrôler les épidémies.

Peu de modèles dynamiques de la diffusion d'ERV en milieu hospitalier ont été proposés, surtout en comparaison avec SARM. Ainsi, seules cinq études parmi les 216 publications analysées dans notre premier article ont étudié la diffusion des ERV en milieu hospitalier en utilisant des données issues d'un réseau de contacts ou de transferts [89, 164, 165, 166, 167]. De plus, aucun modèle mathématique dynamique de transmission des ERV n'a encore prédit sa diffusion et l'impact de stratégies de contrôle, tout en évaluant les coûts associés.

Ce troisième article présente une évaluation humaine et économique de l'impact de combinaisons de stratégies de contrôle des épidémies au sein d'un service et entre services d'un hôpital afin de mettre en lumière l'importance de l'instauration efficace et efficiente de mesures existantes dans le contrôle épidémique. Pour répondre à ces objectifs, nous avons, dans un premier temps, analysé une épidémie qui s'est produite dans un hôpital de l'ouest parisien ; puis, à partir de données épidémiologiques, administratives (structure de l'établissement) et sur le réseau de transfert

7.5. Article 3 : Is it worth it ? A dynamic cost-effectiveness modelling study of control strategies for Vancomycin-Resistant Enterococci in hospitals

interne à l'hôpital, nous avons développé un modèle stochastique individu-centré de la transmission du pathogène à l'échelle d'un service et entre services de l'hôpital pour prédire le nombre de cas colonisés et les coûts associés à son contrôle. 200 scénarios distincts de contrôle ont été simulés stochastiquement 2000 fois chacun. Nous avons également prédit la localisation, la date et l'état de colonisation de chaque patient modélisé (identifié), nous permettant de reconstruire, pour chaque simulation le réseau transmetteur-colonisé.

7.5 Article 3 : Is it worth it ? A dynamic cost-effectiveness modelling study of control strategies for Vancomycin-Resistant Enterococci in hospitals

Is it worth it? A dynamic cost-effectiveness modelling study of in-hospital control strategies for vancomycin-resistant enterococci

Rania Assab, Florence Espinasse, Rose Choukroun, Jessica Lacoste, Anne-Sophie Lot, Laura Temime, Didier Guillemot, Stéphane Bahrami*, Lulla Opatowski**

* These authors contributed equally to this study.

Correspondence to:

Pr Didier Guillemot, 25–28, rue du Docteur-Roux, 75475 Paris Cedex 15, France. Tel: +33(0)145688299; e-mail: didier.guillemot@pasteur.fr

Laboratoire MESuRS, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France (Rania Assab MSc, Laura Temime PhD); **Institut Pasteur, CNAM, Unité PACRI, Paris, France** (Rania Assab MSc, Laura Temime PhD); **Univ. Versailles–St-Quentin, Institut Pasteur, UMR 1181, Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), Villejuif, and Paris, France** (Rose Choukroun MSc, Jessica Lacoste MSc, Stéphane Bahrami MD, Lulla Opatowski PhD); **ENSAE ParisTech, Paris, France** (Rose Choukroun MSc); **AgroParisTech, Paris, France** (Jessica Lacoste MSc); **APHP, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches, France** (Florence Espinasse MD, Anne-Sophie Lot MD, Didier Guillemot MD PhD, Stéphane Bahrami MD); **APHP, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt, France** (Florence Espinasse MD, Anne-Sophie Lot MD); **EA4047, HANDIReSP, Université Paris-Saclay, Versailles, France** (Stéphane Bahrami MD)

Summary

Background Implementation of effective control measures against nosocomial pathogens is crucial for hospitals but can generate non-negligible disorganisation and costs. Previous studies mostly focused on *Staphylococcus aureus*, while vancomycin-resistant enterococci (VRE) received much less attention, despite their potential high burden. Assessing efficacy of VRE-control strategies within a healthcare setting is extremely important.

Methods We analysed a VRE outbreak that occurred in a French hospital over 2012–2013. Detailed individual data were collected on between-ward patient transfers, VRE colonisation and associated costs. We developed a spatially explicit stochastic individual-based model and used statistical inference to estimate ward-specific transmission rates. The parameterised model was used to simulate control-measure implementation. Different scenarios, including active surveillance, various screening schedules, detection techniques (PCR and culture) and cohorting strategies, were assessed, and their impacts on outbreak size and associated costs compared.

Results The outbreak, affecting 21 patients in five wards, was controlled after 22 weeks, following at-risk-patient cohorting, interruption of admissions to affected wards and transfers to cohort-dedicated wards. It engendered ~230,000€ in additional costs and ~820,000€ lost revenue. Estimated transmission rates across wards ranged from 0·01 to 0·64 individual⁻¹·day⁻¹. Without control measures, model simulations predicted an average outbreak of 51 [95% credible interval (95% CrI): 6–226] cumulated colonised patients over a 4–28 weeks (95% CrI). Simulations predicted that, after index-case identification, early optimised cohorting combined with active surveillance would be effective, leading to average cumulative incidence at ~7 [95% CrI: 2–34] colonised cases, and average outbreak durations of ~7 [95% CrI: 4–9] weeks.

Conclusion Optimised cohorting of at-risk patients and screening schedule are keys to controlling VRE outbreaks in a cost-effective manner. Late interventions can promote VRE spread within and between wards, leading to longer and more expensive outbreak control.

Background

Multidrug-resistant organisms (MDROs) are increasingly spreading within hospitals worldwide, leading to frequent outbreaks and even endemic situations in some health care settings. Early during an outbreak, to avoid wide dissemination and risk of severe cases or deaths, hospitals should rapidly implement a series of control measures, e.g. active surveillance which possibly including cohorting of MDRO-positive patients and their contacts until decolonisation. However, implementation of such measures requires important human and economic resources and may cause important institutional disorganisation. Moreover, many MDROs organisms mostly colonise patients, with high dissemination, but low-risk of infection, except for fragile and at-risk patients, thereby limiting the potential benefits of those control measures, and engendering complex arbitration situations within hospitals.

Vancomycin-resistant enterococci (VRE), which have spread worldwide over the last decades, represent a major MDRO whose control policies implementation differ among settings and countries.^{1,2} Enterococci, common commensals of the human gastrointestinal tract, also survive easily in the environment and on human skin. Frequent exposure to antibiotics has led to their development of resistance to glycopeptides. The subsequent dissemination clones of VRE has become a public health issue, especially in hospitals, where it persists; and the high frequency of contacts between healthcare workers and patients, facilitates VRE spread, making these settings vulnerable to outbreaks. Among VRE species, *Enterococcus faecium* is known to be highly vancomycin and teicoplanin-resistant.³ It generally has low virulence, but infections are difficult to treat, especially in immunocompromised patients, for whom consequences can be lethal. In France, the number of VRE outbreaks has increased considerably over the past years.² In the US in particular, they have become endemic in many hospitals, with heavy burdens in terms of morbidity, mortality and costs in oncology, haematology and liver-graft surgery or clinical department expenditures.^{4,5}

To control VRE dissemination, there is a consensus on the efficacy of patient screening,⁶ hand hygiene, and active surveillance.^{7,8} However, depending on the context and study, the implementation of such measures and their combinations can yield completely different outcomes in terms of outbreak duration and hospital costs.^{7,9,10} Most recent guidelines recommend patients' isolation or cohorting; screening procedures like rectal and/or stool swabs; reinforcement of hand hygiene; and environmental disinfection.^{1,11-13} However, because of limited resources or

organisational constraints; practical applications of these guidelines are often incomplete.^{14,15} Especially because of VRE's low virulence and the costs associated of implementing control measures, some public health decision-makers give VRE control less priority than that of other MDROs, e.g. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) or extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae.

In this context, we analysed here a recent VRE hospital outbreak, based on which we developed a novel mathematical model to assess the cost-effectiveness of various control measures, accounting for the specificities of the bacteria as well as hospital characteristics including ward organisation and individual patients' movements between wards.

Methods

Outbreak description and collected data

An *Enterococcus faecium* vanA phenotype VRE outbreak occurred in a French hospital in the Paris area between October 2012 and March 2013. Henceforth, "cases" will refer to colonised patients with a positive rectal swab for VRE; and "contacts" to patients staying in the same ward as at least one case.

The first two cases were imported from another hospital and initially admitted to the intensive care unit (ICU). Because ICU patients were systematically screened upon admission, with samples analysed through routine culture techniques, the index patients' colonisation statuses became known 4 days later. In the meantime, those two VRE-colonised patients had been transferred to two surgery wards.

Shortly after the detection of the first cases, a series of infection-control measures were implemented. They included cohorting of cases and their contacts, interruption of admissions in affected wards, screening of cohorted patients, healthcare-worker training and reinforcement of hygiene measures. Later during the outbreak, a dedicated ward was opened to house the contact cohort. Outbreak management generated subsequent disorganisation of hospital functions, particularly overtime work and employment of extra temporary staff to support the cohorts' needs.

We collected data from hospital records on patient trajectories during this period. The data included the patients' movements and ward of affectation over time, and all the swabs results. Patient trajectories over the same period of the year, but a year later (October 2013–March 2014)

were extracted to inform about “baseline” patient transfers within the hospital.

We also estimated daily income and costs from the hospital’s viewpoint during the outbreak period. Income was computed based on patients’ payments for daily bed occupation; when patients were placed in cohorts, income was based on patients’ bed fees in their original ward. When systematic screening was implemented, costs were calculated based on the cost of a swab, depending on the type of microbiological analysis (polymerase chain reaction (PCR) or culture). Other costs relative to infection control were estimated and added when pertinent: ward disinfection following discharge of the last cohorted case or contact; hygiene-reinforcement for sterile and non-sterile materials; and supplementary staff salaries and VRE-management training.

VRE within- and between-ward–transmission model

We developed a spatially explicit individual-based stochastic model of VRE transmission in a hospital setting. The model reproduced the six distinct wards in which the original outbreak occurred: the cardiology, surgery (1 and 2) and internal medicine wards, the intensive care unit (ICU), and a cohorting-dedicated ward. The modelled hospital structure, along with the patient-transfer network, is schematised in figure 1. Based on the hospital databases, the ward characteristics (average length of stay (LOS), number of beds, patient fee per night, paid to the hospital) were defined to reproduce the hospital reality.

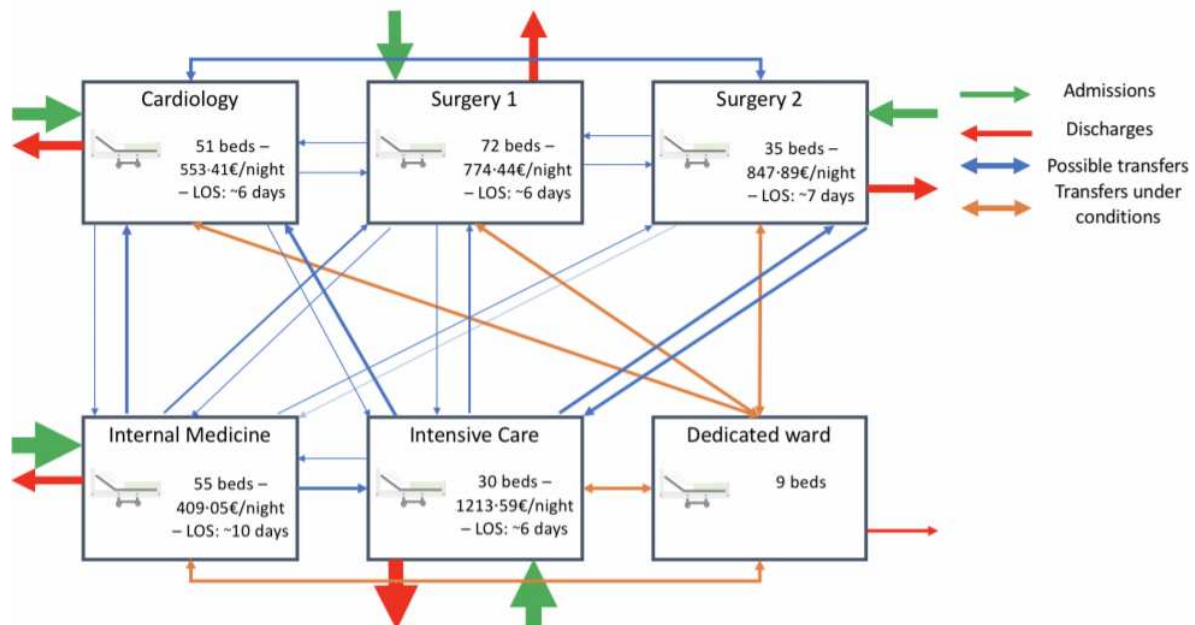


Figure 1. Hospital description. The six modelled hospital wards are described in terms of size, bed price per night

and mean length of stay (LOS) during the non-outbreak period. Possible transfers into (blue arrows), admissions to (green arrows) and discharges from (red arrows) these wards are shown, with arrow thickness proportional to the number of patients involved. SG, scenario group.

Parameter estimation and model fitting

In a first step, ward-specific transmission rates were estimated using the data collected during the outbreak. To compute those estimates, observed individual patient trajectory data (admission, transfers between wards, discharge) within the hospital during the outbreak were reproduced in the model. Then, the model was fitted to the observed VRE acquisitions among patients, using the Markov chain Monte Carlo (MCMC) method with a Metropolis-Hastings sampler. The posterior median and 95% credible interval (95% CrI) were reported for each parameter. More details about likelihood calculations and the estimation procedure are provided in appendix 1.

Simulation study

In a second step, the parameterised model was used to simulate the impact of control measures on limiting the spread of VRE in the hospital.

Baseline daily admission, transfer and discharge rates were calculated using medical records of patient stays over a standard 1-year period during which no outbreak occurred (October 2013–March 2014). We calculated the daily probabilities for a patient to be admitted to the hospital, transferred from one ward to another, to stay in the same ward, and to be discharged from the hospital. More details on these calculations are available from appendix 2, and the calculated rates are provided in Table 1.

Ward	Cardiology	Surgery1	Surgery2	Internal medicine	ICU	Dedicated ward	Discharge
Cardiology	0.75980675	0.013224485	0.004808903	0.009617807	0.025246743	0	0.1872953
Surgery1	0.01178412	0.789535980	0.002356824	0.009427295	0.008641687	0	0.1782541
Surgery2	0.01987097	0.004967742	0.757580703	0	0.069548392	0	0.1480322
Internal medicine	0.04435003	0.021119061	0.004223812	0.726495709	0.069692902	0	0.1341185
ICU	0.06288606	0.020285825	0.040571650	0.135915027	0.525402867	0	0.2149386
Dedicated	0.03374661	0.014480404	0.012625092	0.037650906	0.042065601	0	0.1676773

Table 1. Estimated transfer and discharge matrices. For each ward, the daily probabilities for a patient to be transferred from that ward to other wards, to stay in the same ward or to be discharged from the hospital are reported. Each row corresponds to the ward where the given patient is housed and provides the distribution of probabilities on each day of entering another ward (5 first columns), being discharged (column 7) or staying in his/her ward of origin (column 6).

The VRE-transmission rate was fixed for all wards at the value previously estimated for the cardiology unit. Pertinently, cardiology was not involved in control-measure implementation

during the outbreak, thereby providing a reference transmission rate in the absence of control measures.

All simulation scenarios had the same initial conditions: two colonised index patients introduced into surgeries 1 and 2 (similarly to what occurred during the real outbreak) on day 1. We further assumed that no other colonised patients were admitted over the simulation course. The index cases were assumed to be identified on day 5. As during the real outbreak, they stayed in the hospital for 19 days.

We first simulated a reference scenario, with no control implemented. Control-measure implementation was then modelled by combining numerous distinct infection-control measures, assessing delays of 6, 10 and 20 days after index-case introduction until infection-control measure implementation.

The implemented control measures could be grouped into four categories:

(1) Cohorting. Identified cases were always cohorted. Depending on the cohorting strategy, contacts could be cohorted as well, either together with the cases or separately. Cohorts could be established either in an existing ward or in a dedicated ward. When an existing ward was used, it was first emptied of its patients. Based on specialty, LOS, ward bed price and ward size, cohort-hosting wards were selected as, from highest to lowest priority: internal medicine, surgery 1, surgery 2, cardiology or ICU. All in all, 5 distinct scenario groups were defined regarding cohorting, as detailed in Table 2.

SG	Scenario-cohorting policy	Scenario-cohorting wards
0	Reference scenario	No measures implemented
1	Existing ward for cases but no contact cohorting	Cases in internal medicine
2	Existing ward for cases and contact cohorted together	Cases in internal medicine Contacts in internal medicine
3	Existing wards for cases and contact cohorted separately	Cases in internal medicine Contacts in surgery 1
4	Dedicated ward created and no contact cohorting	Cases in dedicated ward
5	Dedicated ward created and contact cohorting	Cases in dedicated ward Contacts in internal medicine

Table 2. Simulated cohorting scenario groups. Organisation of the 200 distinct simulated scenarios in a reference scenario and five scenario groups (SGs), according to the cohorting policies implemented.

(2) Screening. Cohorted patients were assumed to be screened periodically for VRE. This screening could be performed using either of two microbiological techniques: classical culture, which provides results within 4 days on average, and PCR, with results available a day after on

average. Screening could occur either once weekly (culture or PCR) or every 2 (PCR) and 5 days (culture). Screening sensitivity was fixed at 70%. Following screening, patients within the cohorts were declared uncolonised or decolonised after either two or three consecutive negative swab results, following which they were transferred to other wards.

(3) Search and Isolate (S&I). The S&I procedure consisted in screening (using PCR) all patients from all modelled wards on a given day, in order to identify all those colonised. Identified cases, as well as, possibly, their contacts, were then cohorted, following the assumed cohorting strategy.

(4) Disinfection. After the last patient discharge from a cohort, a disinfection procedure was always implemented in the whole cohort, which then remained closed for an additional day before admitting new patients.

All in all, 200 distinct hypothetical scenarios varying the different infection-control measures implemented were run (Figure 2).

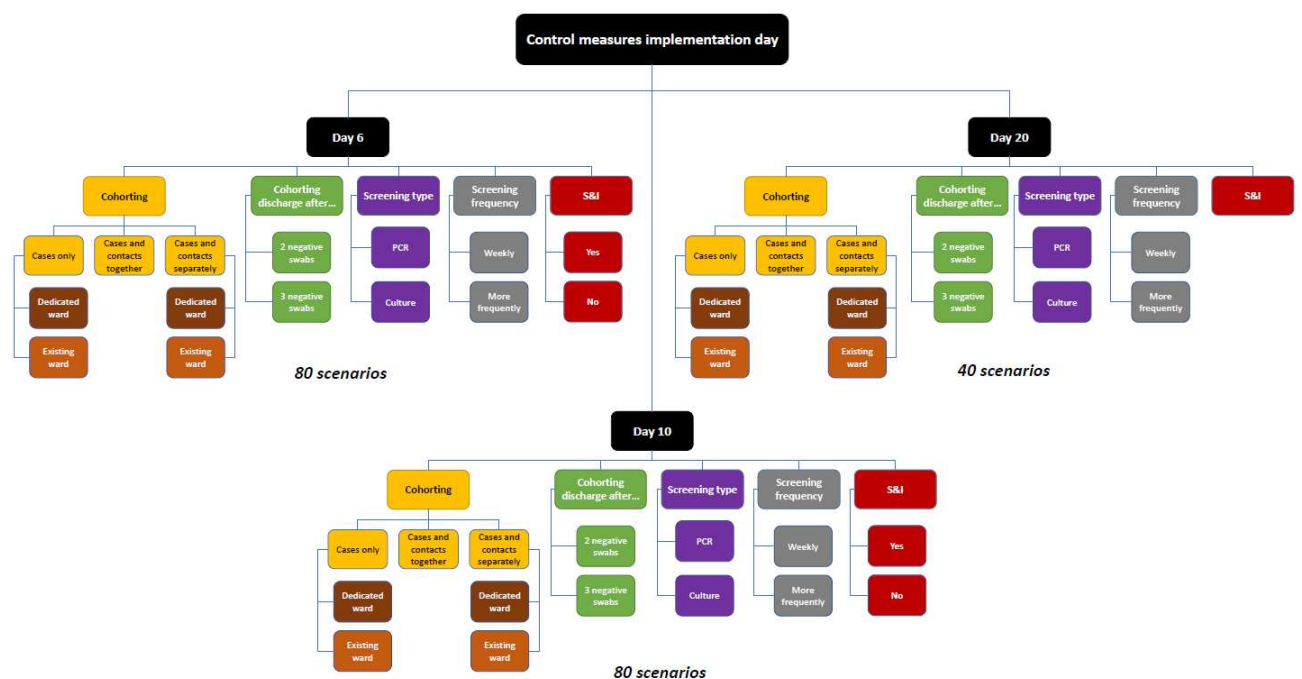


Figure 2. Control scenarios explored in the simulations. When control measures are implemented on day 6 or 10, 80 distinct scenarios are explored (combining 5 cohorting scenarios, 2 scenarios for cohort discharge, 2 scenarios for screening type, 2 scenarios for screening frequency and 2 scenarios for the S&I procedure); when they are implemented on day 20, 40 scenarios are explored (as S&I is always performed).

For each control scenario, 2000 stochastic model runs were simulated over 29 weeks. The reference scenario was simulated 1000 times over 150 weeks, because of its lower stochasticity

and longer delay before extinction. For each simulation day, we calculated the total in-hospital and in-ward incidence; patients' locations and colonisation status; numbers of VRE transmitters and colonised patients; and ward sizes. Outbreak management-associated economic losses were also computed for each day, based on the collected data. Losses included direct costs (swabs and microbiological analyses, and disinfection) and lost income attributed to the cohorting-associated ward closures resulting in unoccupied beds. More details on economic computations are available from appendix 3.

The model was developed, and all analyses were performed, in R, version 3.4.1.

RESULTS

Outbreak description and analysis

The in-hospital outbreak was controlled over 5 months with 21 colonised patients and 333 contacts identified. Four of the cases, including the two index cases, were imported from another hospital. Figure 3A represents the observed weekly incidences of reported VRE cases during the outbreak. Following the index cases identification, cohorting policies were immediately implemented but the incidence peaked at week 7, possibly because cases and contacts were initially cohorted in the same ward. The last colonisation case was identified in January 2013, and that patient left the hospital in March 2013.

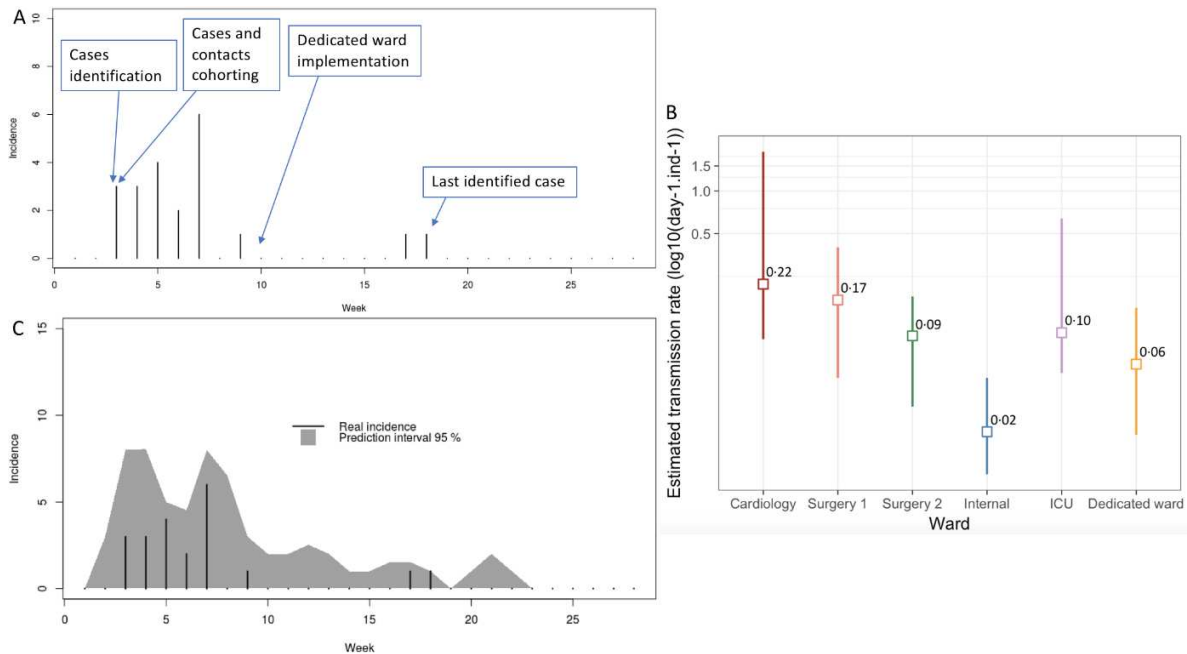


Figure 3. Outbreak description, parameter estimation and model fit. A) Epidemic curve. Reported weekly vancomycin-resistant enterococci (VRE) incidence in hospitalised patients throughout the outbreak. Weeks represent Monday to Sunday epidemic weeks. Week 1 started on September 15, 2012; week 3 includes index-case identification (first week of October). B) Model-estimated transmission rates and 95% credible intervals for the different wards. C) Model fitting: the observed weekly incidence (black bars) falls within the 95% prediction interval (grey band) from 100 simulated incidences.

Posterior transmission rate (λ) estimates [95% CrI], for six wards in which cases were identified, are provided in figure 3B. Three ward categories can be distinguished: cardiology, with a high posterior mode estimate [95% CrI] of 0.22 [0.09–1.89], reflecting the absence of infection-control procedures; internal medicine, with very limited transmission, 0.02 [0.01–0.048]; and finally, between those two extremes, surgery 1, surgery 2, ICU and cohort-dedicated wards, with relatively high transmission and respective posterior estimates [95% CrI] of 0.17 [0.048–0.40], 0.09 [0.03–0.18], 0.10 [0.052–0.64], 0.06 [0.019–0.15]. Those estimates are consistent with the outbreak starting in the surgery 1 and 2 wards and the ICU, initially allowing several transmissions under low-intensity control measures and joint case and contact cohorting. Similarly, several new cases were identified within the dedicated cohorting ward in January. The internal medicine ward was only secondarily used as a cohort, with stricter hygiene procedures and patient isolation.

The posterior fit of the model, obtained from 100 random combinations of the posterior estimated λ and individual patient trajectories throughout hospital wards, is shown on figure 3C.

Estimated losses for the hospital

Implementation of infection-control procedures during the outbreak caused a disorganisation of the hospital. We estimated the costs and income loss resulting from outbreak management as shown in Table 3.

Procedures	Necessary resources	Unit cost (€)	Total cost (€)	Total (€)
Screening	Negative cultures	84·60	46,483·20	
	Positive cultures	102·40	3,796·20	
	Positive PCR	178	23,209·20	
	Negative PCR	160·20	1,512	
	Single swab	0·73	81·84	
	Double swab	0·73	238·71	75,321
Hygiene	Lingerie		7,030·05	
	Non-sterilised material		2,463·30	
	Sterilised material		3,361	12,854
Income loss due to ward closure associated with disinfection and cohorting policies	Surgery 1	774·40/bed/night	28,343	
	Surgery 2	847·89/bed/night	325,657·44	
	Surgery 3	737·02/bed/night	95,692·50	
	Cardiology	553·41/bed/night	37,937·15	
	Internal medicine	409·05/bed/night	302,636·72	
	ICU and post-ICU	1,213·59/bed/night	29,422·27	
	USIC	553·41/bed/night	6,939·72	826,629
Disinfection			27,724·84	27,725
Healthcare workers	Hiring temporary healthcare workers		53,581	
			49,244	
	Hiring temporary supply team		12,293·90	115,119
	Overtime			
Total (€)				1,057,648

Table 3. Costs and income loss associated with the 2012–2013 VRE outbreak management.

Total loss was estimated at approximately 1,057,648€, mostly dominated by the loss of income due to bed closures and closed admissions associated with disinfection and cohorting policies, estimated at 826,629€. The cost of additional staff needed for the dedicated cohort was estimated at 115,119€. The use of PCR to screen cohorted patients, which was implemented the day after the outbreak started on day 5, also increased microbiology expenditures by 24,721€. Furthermore, PCR-screening results had to be verified by culture, which increased the final cost.

Model simulations in the absence of control measures

The developed mathematical model was first used to simulate VRE spread without control measures. Model parameters are detailed in table 4. Figure 4 illustrates an example of simulated VRE transmission tree over the outbreak duration.

Parameter	Symbol	Value	Range	Source
Epidemiological †				
Ward size {cardiology, surgery 1, surgery 2, internal medicine, ICU, dedicated} (number of beds)	<i>Ward_size</i>	{51, 72, 35, 55, 30, 9}	Fixed	Medical records
Patient movements (day ⁻¹)	<i>Transfer matrix</i>	Table 1	Fixed	Estimated from medical records
Admission rate {cardiology, surgery 1, surgery 2, Internal medicine, ICU, dedicated} (day ⁻¹)	<i>Admission rate</i>	{0·24, 0·25, 0·18, 0·29, 0·28, 0}	Fixed	Estimated from medical records
Discharge rate {cardiology, surgery 1, surgery 2, internal medicine, ICU, dedicated} (day ⁻¹)	<i>D_w</i>	{0·19, 0·18, 0·15, 0·13, 0·21, 0·17}	Fixed	Estimated from medical records
Case-introduction day	<i>d_{introduction}</i>	<i>t</i> =1	Fixed	Medical records
Identification day	<i>d_{identification}</i>	<i>t</i> =5	Fixed	Medical records
Transmission rate (day ⁻¹ □ individual ⁻¹)	<i>λ</i>	0·22	Fixed	Estimated by comparing the model to incidence data
Scenario-varying ‡				
Cohort set-up day	<i>d_c</i>	<i>t</i> =6	[6–20]	Varied
Criterion for cohort discharge (non-colonized status)	<i>NC</i>	{2/3} consecutive negative swabs	[2–3]	Medical records, ¹¹
Search & isolate start	<i>d_{SI}</i>	Day 6	[6–19]	Varied
Economic				
Income (€/bed/ward)	<i>Income</i>		[409·05–1213·59]	Medical records
Cohort screening	<i>C_{Culture}</i>	Culture	102·4	Medical records
	<i>C_{PCR}</i>	PCR	178	Medical records
Search & Isolate screening	<i>C_{SI}</i>	PCR	178	Medical records
Disinfection price (€/bed)	<i>C_{dis}</i>		252	Medical records

Table 4: Model epidemiological, scenario-varying parameters, and economic parameters

†Related to hospital organisation and outbreak initial conditions. ‡Related to the distinct simulated scenarios.

Baseline scenario modelling of almost 18 000 patients over 2 years in the hospital predicted an average of 51 [6–226] cumulated cases, for an outbreak lasting 3–22 weeks [95% prediction interval, (95% PrI)] as illustrated in figure 5. Interestingly, according to this scenario with no implemented control measures, only one simulation resulted in an outbreak duration of one year.

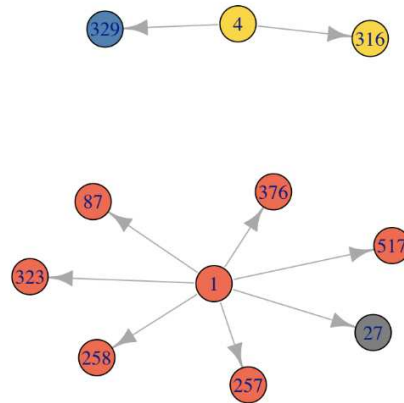


Figure 4. Transmission tree from one stochastic model run. Nodes represent colonised patients over the course of a single model simulation. The node number represents the corresponding patient’s identification number in the simulation; its colour corresponds to the ward where the patient was colonised (grey: cardiology, yellow: surgery 1, red: surgery 2; and blue: internal medicine). Arrows show the transmission paths. In this simulation, index patient 1 transmitted VRE to patients 257, 258, 323, 87, 376 and 517 in surgery 1, and 27 in cardiology; and patient 4 transmitted VRE to patients 316 in surgery 2 and 329 in internal medicine.

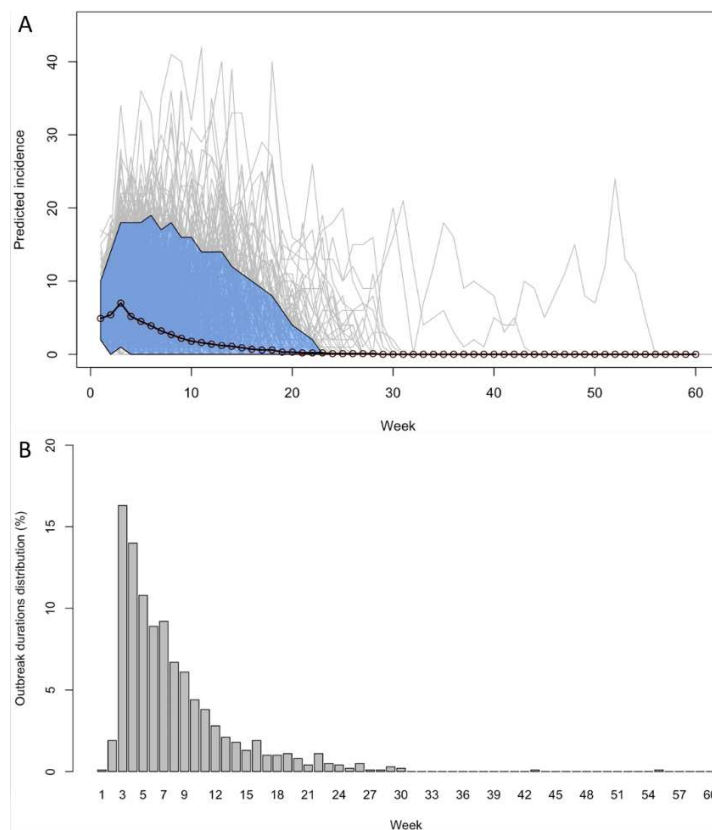


Figure 5. Reference-scenario outcome. A) Weekly simulated incidences of vancomycin-resistant enterococci colonisation. The black line corresponds to the average incidence over 1000 simulations, grey lines represent all 1000 stochastic replications of the incidence curve and the blue zone is the 95% prediction interval. B) Distribution of outbreak durations. For a given duration in weeks (on the x-axis), the bars represent the percentages of simulated outbreaks ending after the indicated number of weeks.

Impact of infection-control strategies

For all simulated scenarios implementing combinations of infection-control strategies, the total financial loss (including direct expenditures and lost income) was assessed, together with the final outbreak size and impact of those strategies on outbreak durations. Results for all simulated scenarios are reported in Figure 6, according to the five cohorting scenario groups (SGs) based on the cohorting policies described in table 2.

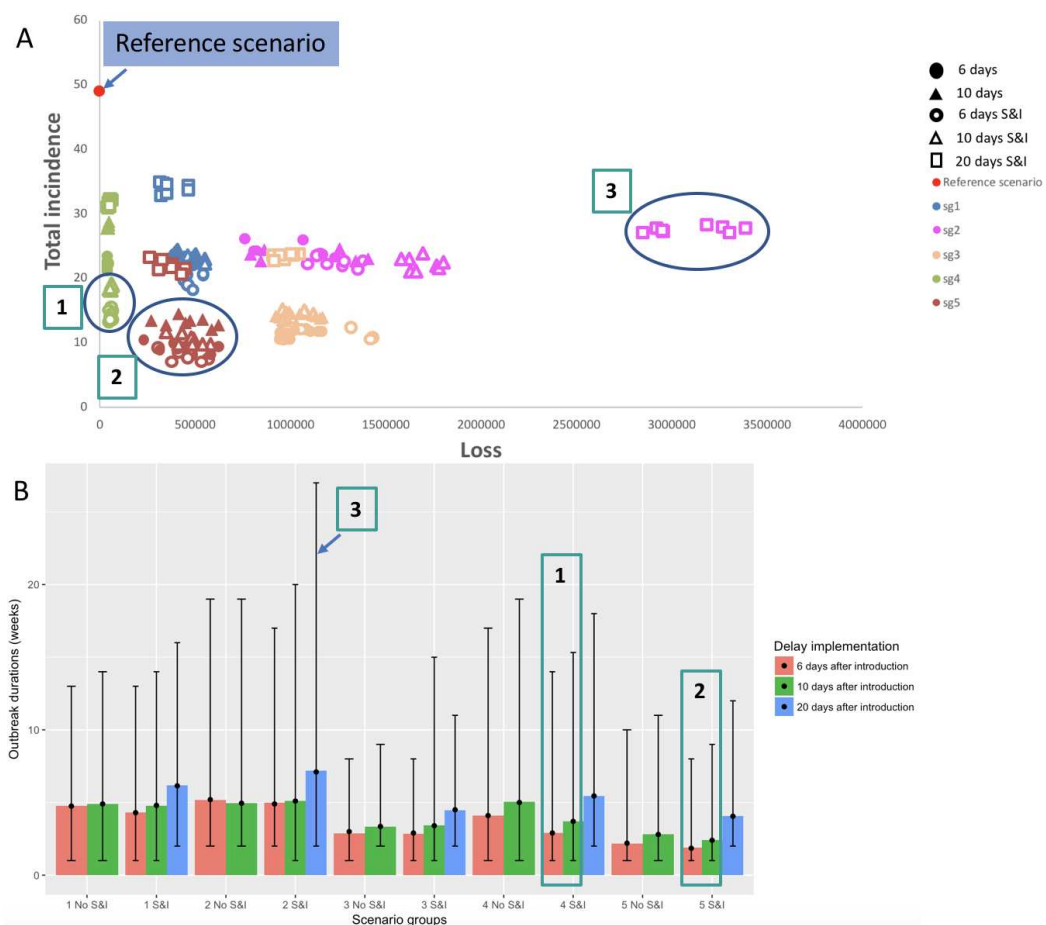


Figure 6. Impact of infection-control strategies on VRE incidence, outbreak duration and financial losses. A) For all simulated scenarios, the average number of cases in the resulting outbreak (y-axis) is shown as a function of the associated financial loss in euros (x-axis), which includes hospital direct costs and lost income. The scenarios can be identified by the shape and colour of the symbol. The reference scenario (red circle) had no control strategy implemented; other colours indicate cohorting scenario groups (SGs) as defined in Table 2: blue for scenario group (SG) 1, orange for SG2, beige for SG3, green for SG4 and dark red for SG5. Symbol shapes indicate the time to control-measure implementation after index-case introduction (circle: 6 days, triangle: 10 days; and square: 20 days). Empty symbols correspond to scenarios implementing the search and isolate (S&I) procedure, solid symbols had no such implementation. B) Impact of infection-control-measure implementation at different times on outbreak

duration. T-bars represent the range of the mean 95% prediction intervals and dots correspond to the median of values of the predicted outbreak duration within each SG described in Table 2.

Circle 1 (figure 6A) highlights scenarios from SG4 (case-cohorting only, in a dedicated ward) with an S&I procedure implemented 10 days or less after the index cases detection. The median cumulated number of colonised cases ranged from 14 to 19, with an average outbreak duration of 14 and 15.3 weeks, respectively for implementation after 6 days and 10 days after index-case admission (figure 6B). The predicted associated median financial losses were 54,772€ [range 46,979–64,281€] and 60,235€ [range 54,736–72,150€]. Ranges correspond to mean values in each SG.

The group with the lowest number of cases, highlighted by circle 2, corresponds to SG5 (cohorting cases and contacts separately, with cases in a dedicated ward), either combined with S&I or not, and with control measures implementation after a delay of 6 or 10 days. Lower outbreak sizes than in circle 1 were predicted, respectively 7.8 [95% PrI: 2–34] and 10.3 [95% PrI: 2–47] cumulated colonised cases, with average outbreak durations of respectively 8 and 9 weeks. On the other hand, associated loss was higher with median losses of respectively 469,357 € [min-max 309,732-575,683] and 479,068 € [min-max 343,861-583,334].

The scenarios highlighted by circle 3, in which cases and contacts were cohorted together in an already existing ward (SG2), with an S&I procedure and a 20-day delay before measure implementation, had the highest cost and very low control efficacy. The predicted median associated loss for these scenarios was >3 million € [range 2,849,941–3,390,017€] with a median of 27.6 cumulated incident cases [range 27–28.2] until 27 weeks.

Interestingly, irrespective of the cohorting scenario group, there was no significant difference in terms of outbreak duration between scenarios in which measures were implemented at d6 and scenarios in which they were implemented at d10 (Figure 6B).

We also compared the distributions of the predicted cumulative number of cases over the outbreak between distinct cohorting scenario groups. As expected, when no control measure was implemented, a majority of simulations predicted outbreaks of size >20 cases. When a combination of measures was implemented, simulations predicted smaller outbreaks. In particular, scenarios from SG5 generated a majority of small outbreaks with 75.5% of simulations predicting outbreaks of 2-10 cumulated cases and only 3.3% over 21 cumulated cases. Outbreak size distributions are shown in appendix 4 (supplementary Figure S1).

We also assessed screening techniques and frequencies. Within each cohorting SG, the cost associated with the implementation of VRE screening by culture techniques once a week or every 5 days was cheaper than using PCR. Interestingly, the frequency and the choice of culture technique did not have a significant impact on the epidemiological outcomes, compared to PCR once a week or every 2 days. The economic impact of using culture or PCR is reported in appendix 5 (supplementary Table S1).

Cost-effectiveness analysis

In a last step, to help choose between control strategies, we compared the three groups of control strategy scenarios identified in circles 1-3 on Figure 6 in a cost-effectiveness analysis. Effectiveness was defined as the number of prevented cases over the outbreak duration, computed as the difference between the average predicted outbreak size in a given group and the average outbreak size in the reference scenario (51 cases). Cost was defined as the average total financial loss predicted for the group. For each group, we determined whether it was dominated by another in terms of costs and health benefits. For those that were not dominated, we computed incremental cost-effectiveness ratios (ICERs), that is, the incremental cost per case prevented. The results are provided in Table 5.

Group of control strategy scenarios	Cost (C)	Effectiveness (E)	ΔC	ΔE	ICER ($\Delta C/\Delta E$)
Reference (no control strategy)	0	0	-	-	-
Circle 1	57k€	34	57k€*	34*	1 676€ / prevented case*
Circle 2	474k€	42	417k€**	8**	52 125€ / prevented case**
Circle 3	3M€	23			Dominated

Table 4: Cost-effectiveness analysis. Groups of scenarios identified by circles 1, 2 and 3 in Figure 6 are compared in terms of the associated total financial loss (“cost”) and health benefits (“effectiveness”).

* as compared with the reference scenario (no control strategy implemented)

** as compared with the control strategy group 1

As expected, the group of scenarios highlighted by circle 3 in Figure 6, involving a delay of 20 days before control implementation and cohorting of both cases and their contacts in the same ward, was dominated by the other two groups (less effective and more costly). The ICER of scenarios highlighted by circle 1, with early control implementation, case cohorting in a dedicated ward, and an S&I procedure, was estimated at only 1 676€ per case prevented (vs. the reference

scenario with no control measures). The ICER of scenarios highlighted by circle 2, also with early control implementation, but with both case cohorting in a dedicated ward and contact cohorting in a separate ward, was estimated at 52 125€ per case prevented (vs. scenarios from circle 1).

Discussion

This analysis of the 2012-2013 French outbreak demonstrated that VRE was successfully controlled in a limited time but resulted in important cost and disorganisation. Using a mathematical stochastic spatially-explicit individual-based model of VRE spread in a healthcare setting, parameterised using rich data from hospital databases and on between-ward patient transfers, we investigated *in silico* the cost-effectiveness of different control measures implementation scenarios. Due to the individual-based nature of our model, it was possible to trace precisely who contaminated whom, and where and when, an essential feature to dissect the impact of reporting and assess outbreak management.

Our results demonstrate the possible optimisation of public health measures and their combinations to efficiently control VRE outbreaks, supporting recently published guidelines like the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee -HICPAC-, the National Nosocomial Infections Surveillance, the Centers for Diseases Control and Prevention and the World Health Organization and the French ministry among other institutions. First, the S&I procedure, performed on the day-1 post-identification of the index cases, considerably shortened the outbreak. That outcome is consistent with previous studies that underlined the importance of active surveillance.¹⁶ Early implementation of cohorting was also found to be considerably efficient. Interestingly, we showed that the availability of a cohorting-dedicated ward, which avoided the requisition of an existing ward, resulted in a significantly reduced economic loss. Finally, simulating measures implementation at different times after VRE index-cases detection, including after discharging index cases, emphasised that early actions can avoid large outbreak sizes and their prolonged control periods. If infection-control measures are implemented too long after the index cases admission, VRE has time to spread at the first-exposed wards level but also at the healthcare setting level.

Cohorting contacts is a very heavy procedure for the hospital as it can quickly require mobilisation of wards due to important number of patients to be cohorted and is currently debated. We demonstrate here that, while such a measure does indeed decrease the total incidence, it also leads

to important economic losses compared to the reference scenario. Cohorting cases only, combined with an S&I procedure, may prove more cost-effective, as it leads to a few more cases but is far less costly than cohorting contacts.

Our study presents some limits. First, hygiene impact was not explicitly modelled and studied, despite its proven efficacy at reducing VRE spread in healthcare settings. Although hygiene reinforcement was implemented during the outbreak, little data was available to quantify the level of improvement of hygiene measures such as hand washing that actually occurred. Simulating the impact of an improvement of hand hygiene could be achieved by modulating the transmission rate.¹² However, because we used parameter values estimated from the observed epidemics, where hand hygiene and environmental hygiene within the healthcare setting were already implemented, a baseline hygiene level was nevertheless considered here. This should be taken into account when considering application of our results in other settings as local level of hygiene precautions may be different in other settings, therefore potentially leading to higher transmission rates.

Third, our results regarding the benefits of using PCR vs culture techniques for screening were not all significantly different within each scenarios group. In fact, low length of stays within a ward dominated the cohorted patients' conditions to leave the cohort (2 or 3 consecutive negative swabs).

Lastly, we assumed a screening sensitivity of 70% for both PRC and culture microbial analyses. This relatively low value may lead to the underdetection of cases, creating opportunities for colonised individuals to transmit de pathogen. We expect that higher values would lead to smaller outbreaks in the scenarios where cases and contacts are cohorted separately and in the scenarios involving S&I procedure.

Dynamic mathematical models are important tools to study the spread of pathogens within a healthcare setting.¹⁷ Over the last 20 years, several models have focused on VRE spread. They have allowed to better understand VRE transmission and quantify VRE transmission rates,¹⁸⁻²⁰ to study the impact of various infection control strategies, including antibiotic exposure policies; hand hygiene and environmental cleaning; patient surveillance and isolation; and nurse cohorting;^{5,16,21-24} and to predict the spread of VRE along hospital networks at a regional scale.²⁵ However, many of these models were compartmental models, that assumed homogeneous mixing within hospitals, and most of them focused on VRE spread at the scale of a single hospital ward.

In addition, while some statistical studies have attempted to analyse the economic impact of VRE outbreaks in healthcare settings,^{9,26} no dynamic mechanistic model had combined the prediction of VRE spread with an assessment of the associated economic costs and loss within a healthcare setting. To our knowledge, this work is the first cost-effectiveness analysis of VRE control to be based on an individual-based hospital-scale dynamic model of VRE spread accounting for patient transfers between wards.

While our work was originally based on the analysis of a VRE outbreak in a French hospital, we believe that it may have implications beyond that. First, the model could be applied to other settings or other species to study their spread in healthcare settings, evaluate the economic consequences and assess the cost-effectiveness of control strategies. Second, VRE spread and persistence in hospitals also represents a risk for multi-resistant bacterial evolution in general, e.g. vertical resistance genes transfers to other bacteria, leading to the emergence of new multi-resistant strains, e.g. vancomycin-resistant *S. aureus* (VRSA), that are a new potentially major threat already observed in the US and in Japan.²⁷ Third, our conclusions could be extrapolated to other hospitals and countries. This should however be done prudently, as the optimised scenarios proposed here may not be generalisable to every setting and country in the world. The healthcare setting characteristics may lead to more or less important financial and human resources and the baseline hygiene environment and conditions for healthcare workers are obviously not the same in all countries.

to conclude, our study shows, from the analysis of a real outbreak and from individual based model simulations, that optimised cohorting of at-risk patients and screening schedule are key to control VRE outbreaks in a cost-effectiveness manner. We demonstrate that late interventions can promote VRE spread within wards and between wards and lead to longer and more expensive outbreak control.

Role of the funding source

This work was supported directly by internal resources of the French National Institute for Health and Medical Research, the Institut Pasteur, the University of Versailles–Saint-Quentin-en-Yvelines and the Cnam. Funding was also received from the French Government (SPHINx project, grant ANR-17-CE36-0008-05, and “Investissement d’Avenir” program, Laboratoire d’Excellence “Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases”, grant ANR-10-LABX-62-

IBEID). All data supporting our findings will be available upon request.

DECLARATIONS

List of abbreviations

95% CrI: 95% credible interval

95% PrI: 95% prediction interval

d6, d10 and d20: days 6, 10 and 20 after index-case introduction

ICU: intensive care unit

ID: patient's identification number

LOS: length of stay

MCMC: Markov chain Monte Carlo

PCR: polymerase chain reaction

S&I: Search & isolate

SG: Scenario group

VRE: vancomycin-resistant enterococci

VRSA: vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*

Contributors

DG, SB and LO conceived the project. DG, FE, ASL and RC collected the data. RA, RC and JL performed the analyses. RA, SB, LT and LO interpreted the model results. RA, LT, LO wrote the initial version of the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Declaration of interests

LO received a research grant in 2017 through her research unit from Pfizer, outside the submitted work. LO received in 2016 personal fees from the World Health Organisation, outside the submitted work. All other authors declare no competing interests.

Acknowledgements

We thank the hospital staff who managed the outbreak and collected the data.

REFERENCES

1. Siegel JR, E.; Jackson, M.; Chiarello, L.; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings. *Centers for disease control and prevention* 2006.
2. Subiros MB, C.; Vernier, A-G.; Colomb-Cotinat, M.; Soing-Altrach, S.; Ponties, V.; Blanchard, H.; Simon L.; Bernet, C.; Senechal, H.; Vaux, S.; Coignard, B. Glycopeptides-resistant Enterococci in healthcare facilities in France: Epidemiological data from the healthcare-associated infection early warning and response system. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2016.
3. Yahdi M, Abdelmageed S, Lowden J, Tannenbaum L. Vancomycin-resistant enterococci colonization-infection model: parameter impacts and outbreak risks. *J Biol Dynam* 2012; **6**(2): 645-62.
4. Calfee DP, Giannetta ET, Durbin LJ, Germanson TP, Farr BM. Control of endemic vancomycin-resistant Enterococcus among inpatients at a University Hospital. *Clin Infect Dis* 2003; **37**(3): 326-32.
5. D'Agata EMC, Webb G, Horn M. A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis* 2005; **192**(11): 2004-11.
6. Brasg I, Elligsen M, MacFadden D, Daneman N. Predictive utility of swab screening for vancomycin-resistant Enterococcus in selection of empiric antibiotics for Enterococcus sterile-site infections: a retrospective cohort study. *CMAJ Open* 2017; **5**(3): E632-E7.
7. Escaut L, Bouam S, Frank-Soltysiak M, et al. Eradication of an outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE): the cost of a failure in the systematic screening. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013; **2**(1): 18.
8. Jehl C, Vogel T, Lavigne T, Hitti A, Berthel M, Kaltenbach G. [Effectiveness of "contact" precautions to prevent the spread of vancomycin resistant enterococci in a long-term care facility]. *Presse Med* 2011; **40**(7-8): e325-32.
9. Puchter L, Chaberny IF, Schwab F, Vonberg RP, Bange FC, Ebadi E. Economic burden of nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Resist In* 2018; **7**.
10. Rossini FAF, Fagnani R, Leichsenring ML, et al. Successful prevention of the transmission of vancomycin-resistant enterococci in a Brazilian public teaching hospital. *Rev Soc Bras Med Tro* 2012; **45**(2): 184-8.

11. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 1995; **44**(RR-12): 1-13.
12. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; **24**(5): 362-86.
13. System N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control* 1999; **27**(6): 520-32.
14. Moretti ML, Cardoso LGD, Levy CE, et al. Controlling a vancomycin-resistant enterococci outbreak in a Brazilian teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol* 2011; **30**(3): 369-74.
15. Yoonchang SW, Peck KR, Kim OS, et al. Efficacy of infection control strategies to reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary care hospital in Korea: a 4-year follow-up study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; **28**(4): 493-5.
16. Perencevich EN, Fisman DN, Lipsitch M, Harris AD, Morris JG, Smith DL. Projected benefits of active surveillance for vancomycin-resistant enterococci in intensive care units. *Clin Infect Dis* 2004; **38**(8): 1108-15.
17. Assab R, Nekkab N, Crepey P, et al. Mathematical models of infection transmission in healthcare settings: recent advances from the use of network structured data. *Curr Opin Infect Dis* 2017; **30**(4): 410-8.
18. Austin DJ, Bonten MJ. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care hospital settings. *Mem I Oswaldo Cruz* 1998; **93**(5): 587-8.
19. D'Agata EMC, Horn MA, Webb GF. The impact of persistent gastrointestinal colonization on the transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis* 2002; **185**(6): 766-73.
20. Khader K, Thomas A, Huskins WC, et al. A Dynamic Transmission Model to Evaluate the Effectiveness of Infection Control Strategies. *Open Forum Infect Di* 2017; **4**(1).
21. Austin DJ, Bonten MJM, Weinstein RA, Slaughter S, Anderson RM. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: Transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *P Natl Acad Sci USA* 1999; **96**(12): 6908-13.

22. Barnes SL, Morgan DJ, Harris AD, Carling PC, Thom KA. Preventing the Transmission of Multidrug-Resistant Organisms: Modeling the Relative Importance of Hand Hygiene and Environmental Cleaning Interventions. *Infect Cont Hosp Ep* 2014; **35**(9): 1156-62.
23. Hotchkiss JR, Strike DG, Simonson DA, Broccard AF, Crooke PS. An agent-based and spatially explicit model of pathogen dissemination in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; **33**(1): 168-76.
24. Temime L, Opatowski L, Pannet Y, Brun-Buisson C, Boelle PY, Guillemot D. Peripatetic health-care workers as potential superspreaders. *P Natl Acad Sci USA* 2009; **106**(43): 18420-5.
25. Lee BY, Yilmaz SL, Wong KF, et al. Modeling the regional spread and control of vancomycin-resistant enterococci. *American Journal of Infection Control* 2013; **41**(8): 668-73.
26. Lloyd-Smith P. Controlling for endogeneity in attributable costs of vancomycin-resistant enterococci from a Canadian hospital. *American Journal of Infection Control* 2017; **45**(12): E161-E4.
27. Henard S, Cao-Huu T, Loos-Ayav C, Chanet P, Kessler M, Rabaud C. Interventions implemented to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a university hospital. *Nephrol Ther* 2009; **5**: S265-S71.

7.6 Compléments

Online Appendixes

Table of Contents

Appendix 1: Transmission-parameter estimations

Appendix 2: Admission, transfer and discharge rates estimation

Appendix 3: Economic computations

Appendix 4: Predicted distributions of outbreak sizes

Appendix 5: PCR vs culture techniques: economic outcome comparisons

Appendix 1: Transmission parameter estimations

We estimated the VRE-transmission parameters in the following wards implicated in the outbreak: cardiology, surgery 1, surgery 2, internal medicine, ICU and the dedicated ward.

For all patients present in each ward, we defined a hierarchical model with three levels: the observation model, the transmission model and the prior model. The observation model determines the likelihood of observed data (results of swabs from patients) for a realization of the epidemic process (augmented data). The prior model groups *a priori* knowledge of the parameters.

Mathematical Notations

The hospital population, of size N , comprised all individuals for whom a swab result was available during the outbreak period (duration T , in days).

We used the following notations: $t \in [1, T]$ is the time, in days, $i \in [1, N]$ is the patient index, $j \in [1, J]$ is the swab index, and $w \in [1, W]$ is the ward index.

Observed data

Two distinct matrices were available: let (s_{ij}) be the j^{th} swab result for patient i , with:

$$s_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{for a positive swab result} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Let (t^s_{ij}) be the set of dates of swabs, with t^s_{ij} the date of the j^{th} swab from individual i . We denote (t^r_{ij}) the set of dates of swab results, with t^r_{ij} the date of result of the j^{th} swab from individual i . By definition, $\forall(i, j), t^s_{ij} < t^r_{ij}$.

Let (t^a_{iw}) be the set of admission dates, with t^a_{iw} the date of admission of patient i in ward w , and (t^d_{iw}) the set of discharge dates, with t^d_{iw} the date of discharge of patient i from ward w . By definition, $\forall(i, w), t^a_{iw} < t^d_{iw}$.

Augmented data

Although the dates of the first swabs positive for strain s are directly available, the real dates of acquisition are unobserved. For each colonised patient, we know that the real acquisition date belongs in the time interval between the date of the last negative swab and the date of the first positive swab. We used a Bayesian data-augmentation framework to handle the missing date problem. Acquisition dates (t^c_i) were allowed to vary uniformly among the days between the first recorded day after the last negative swab and the last recorded contact before the first positive swab.

We define (c_i) as a vector characterising the final colonisation state of patients. By definition, $c_i=1$ if patient i became colonised over the study period and $c_i=0$ otherwise. The vector (t^c_i) designates the set of colonisation dates for all patients.

Transmission model

VRE carriage was assumed to be longer than the average hospital stay; therefore, we assumed that colonised patients remained colonised until discharge.¹

Let $m_{iw}(t)$ be the indicator, such as $m_{iw}(t) = 1$ if patient i is present in ward w and colonised at time t ; otherwise $m_{iw}(t) = 0$.

Conversely, we defined the indicator, $m'_{iw}(t) = 1$ if patient i is present in ward w and not colonised at time t ; otherwise, $m'_{iw}(t) = 0$.

We note the total number of patients present in ward w at time t as:

$$N_w(t) = \sum_i (m_{iw}(t) + m'_{iw}(t))$$

Then, the prevalence in ward w at time t can be defined as follows:

$$y_w(t) = \frac{1}{N_w(t)} \sum_i m_{iw}(t) \mathbb{I}_{t_{iw}^a \leq t \leq t_{iw}^d}$$

We built a transmission model for the force of infection exerted on a non-colonised individual i at time t . We note the force of VRE transmission in ward w , λ_w , and define the probability that a patient becomes colonised in a short time interval $[t:t+\Delta t]$ in ward w , assuming this value is the same for all patients in ward w by: $\lambda_w y_w(t) \Delta t + o(\Delta t)$.

If (t_{i-}^c) is the day preceding the colonisation date for patient i , ie, $t_{i-}^c = t_i^c - 1$, the likelihood of the transmission model can be written as follows:

$$L(\theta) = \prod_{i,w} \exp\left(-\int_0^T \lambda_w y_w(t) m'_{iw}(t)\right) \times \prod_{i:c_i=1,w} \lambda_w y_w(t_{i-}^c)$$

Where the first term represents the probability of all individuals remaining non-colonised and the second term represents the probability of colonisation, as a function of the prevalence at the preceding time.^{2,3}

Observation model

The observation model determines the probability of observed data for a given set of augmented data. We note the sensitivity of the screening test, ξ . In this estimation part of the study, we assumed that sensitivity was perfect, ie, $\xi = 1$.

Prior model

For all transmission parameters, we assumed a log-normal distribution of mean 0 and variance 1. Such an a priori distribution is adapted because it ensures values in \mathbb{R}^+ , with a majority of low values and does not impose an upper boundary.

Likelihood calculation

Let's call y the observed data and z the augmented data (here z includes the real acquisition dates, while y includes the swabbing dates), the joint distribution of augmented data and parameters is proportional to:

$$P(z, \theta | y) \propto P(y|z)P(z|\theta)P(\theta)$$

$P(y|z)$ is the probability of observing y given z (observation model): $P(y|z) = 0$ or 1 .

$P(z|\theta)$ is the probability of having z given set of parameters θ . It is the transmission model, as described above.

Lastly, $P(\theta)$ gives the probability of parameter θ under the prior distribution.

Estimation and Markov chain Monte Carlo (MCMC) sampling

We used a Metropolis–Hasting algorithm to update model parameter θ . The proposal was sampled on a log scale and tuned to obtain acceptance probability around 20–40%. At each iteration, all parameters were updated. To avoid too much correlation and dependence between parameters and augmented acquisition dates, they were updated independently. At each iteration,

1. New values for the model parameters are sampled using a log-normal proposal distribution, assessed, accepted or rejected;
2. New colonisation dates are uniformly sampled in their definition interval, assessed, accepted or rejected.

Posterior distributions of estimated parameters were obtained from 100 000 MCMC iterations, sampled every 50 iterations to ensure independence. The first 10 000 iterations were removed to ensure that convergence is achieved.

Appendix 2: Admission, transfer and discharge rate estimations

To estimate admission, transfer and discharge rates, we used medical records of patient stays during a standard 1-year period (control), ie, during which no outbreak occurred (October 2013–March 2014). We calculated the daily probabilities for a patient to be admitted to the hospital, transferred from one ward to another, to stay in the same ward, and to be discharged from the hospital.

Admission rates

For each ward w , the average daily admission rate was calculated as follows:

The admission rate on day d to ward w is given by:

$$\text{Admission rate}_{e_{w,d}} = \frac{\text{Number of admissions to ward } w \text{ on day } d}{\text{Number of empty beds in ward } w \text{ on day } d - 1}$$

Then, the average admission rate over the period for ward w is given by:

$$\text{Admission rate}_{e_w} = \frac{\sum_{d=1}^T \text{admission rate}_{e_{w,d}}}{T}$$

Where T is the duration of the estimation period of the outbreak (in days).

The resulting estimates are presented in Table 3 in the main text.

Transfers and discharges

Using medical records, we extracted every patient's dates of hospital admission, discharge, entry into one ward or several wards (if the patient was hospitalised in more than one ward) and discharge from the ward(s).

For each patient p in ward w , we calculated the length of stay (LOS) as follows:

$$\begin{aligned} LOS_{p,w} &= \text{date of entry of } p \text{ in } w - \text{date of discharge of } p \text{ from } w \\ LOS_{p,w} &= t_{pw}^a - t_{pw}^d \end{aligned}$$

Then, the average length of stay m_w in ward w is given by:

$$m_w = \frac{\sum_{p=1}^{N_{p,w}} LOS_{p,w}}{N_w}$$

Where N_w is the number of patients who stayed in ward w throughout the estimation period.

A transitions matrix of dimension $(N \times N)$, with N being the number of wards, was defined with each cell containing the number of transfers $nt_{i \rightarrow j}$ from ward i to ward j over the period, calculated as the sum of transfers reported from medical database.

Discharge. Discharge rate for ward w (D_w) is calculated from the transitions matrix.

$$D_w = \frac{\sum_{i=1}^N nt_{w \rightarrow i}}{m_w}$$

Transfers. Transfers and discharges are included to calculate the movement-probabilities (mp) matrix, which is the probability per day of being transferred from ward w to ward i , given by:

$$mp_{i,w} = \frac{nt_{w \rightarrow i}}{\sum_{i=1}^N nt_{w \rightarrow i} + D_w}$$

Appendix 3: Economic computations

Economic losses from the hospital point of view are computed over the entire outbreak duration, as the sum of direct costs associated with implemented control strategies and of the loss of income resulting from these strategies.

Cost of screening implementation

For each screening technique (PCR or culture), the following costs are defined:

- The cost of one positive screening $C^+(t_s)$;
- The cost of one negative screening $C^-(t_s)$;

The daily screening cost is calculated as follows:

$$C_{screening}(d) = nb_{pos}(d) \times C^+(t_s) + nb_{neg}(d) \times C^-(t_s)$$

where $nb_{pos}(d)$ and $nb_{neg}(d)$ are the numbers of patients with positive and negative results reported on day d . Hence, the cumulative cost associated with screening over the period of outbreak control, $C_{screening}_{CUM}$, is calculated as:

$$C_{screening}_{CUM} = \sum_d^{Tmax} C_{screening}(d)$$

Cost of S&I implementation

The cost of an individual screening during the S&I procedure is denoted as C_{SI} .

Hence, the total cost due to S&I implementation can be computed as:

$$C_{SI} = n_{SI} \times C_{SI}$$

where n_{SI} is the total number of patients present in the hospital (the model's 6 wards) on the day the S&I procedure is performed.

Loss of income due to cohorting

The daily income of the hospital from a given patient is $income_w(patient)$ in ward w (with per-ward bed prices detailed in Table 3). For cohorts, the bed price is calculated for each patient based on the patient's ward of origin. The total daily income of the hospital $Income(d)$ is then calculated as the sum of all patient payments for the beds they occupy on day d :

$$Income(d) = \sum_{patient=1}^{N(d)} income_w(patient)$$

where $N(d)$ is the total number of patients present in the hospital on day d

Cost of disinfection

The cost for disinfecting one bed is denoted as C_{dis} . Hence the cost for disinfecting a cohort-dedicated ward w can be computed as:

$$C_{disC}(w) = N_B(w) \times C_{dis}$$

where $N_B(w)$ is the number of beds in ward w .

The total cost of disinfection procedures over the outbreak duration is computed as the sum of disinfection costs for all wards that hosted cohorts:

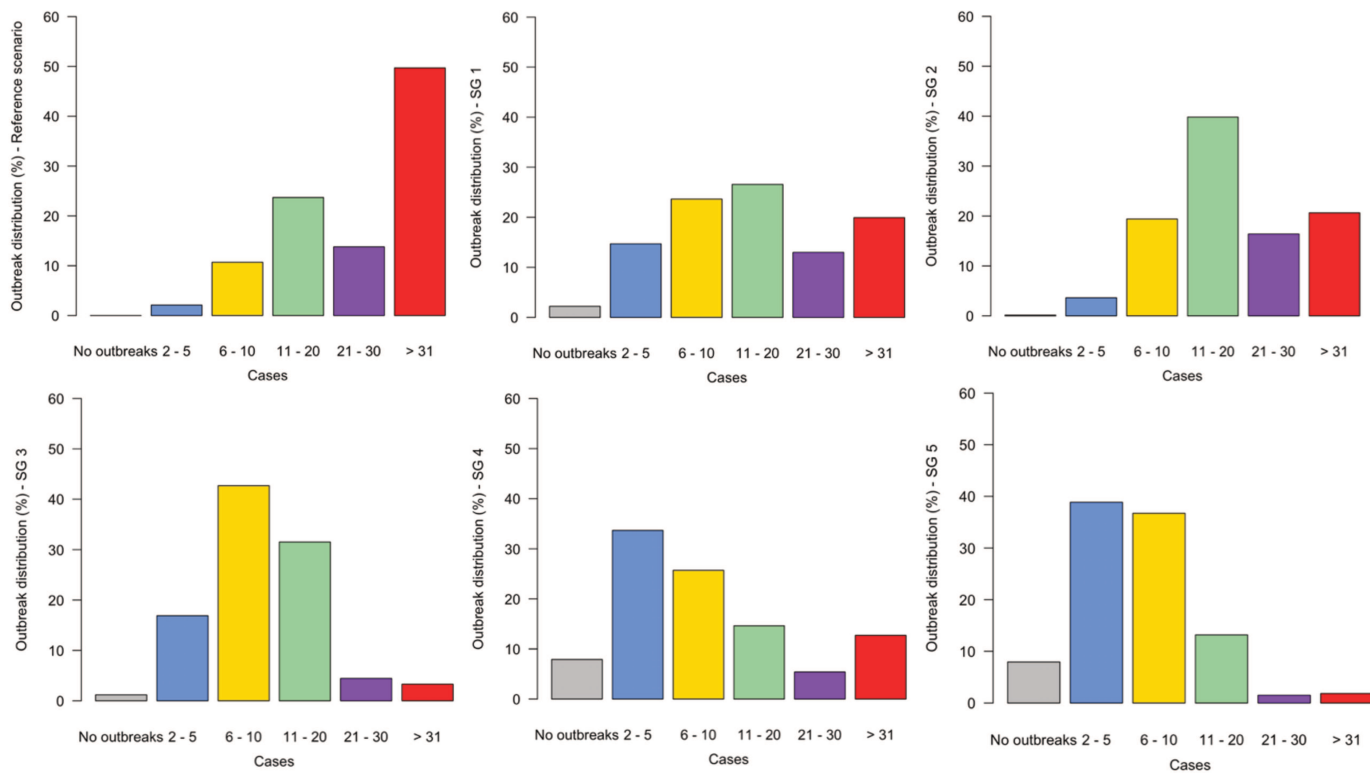
$$C_{dis}_{CUM} = \sum_w C_{disC}(w)$$

Appendix 4: Predicted distributions of outbreak sizes

For all cohorting scenario groups (SGs) defined in Table 2 (baseline reference (control period), SG1–5), we compared the simulated distributions of the cumulative numbers of cases. As expected, when no control measure was implemented, a majority of simulations predicted outbreaks of >20 cases. When a combination of measures was implemented, simulations predicted smaller outbreaks. In particular, SG5 scenarios showed a majority of small outbreaks with 75.5% of simulations predicting outbreaks between 2 and 10 cumulated cases and only 3.3% over 21 cumulated cases.

Figure S1: Distributions of Outbreak Sizes.

For all SGs (from left to right and top to bottom: baseline, SG1, SG2, SG3, SG4, SG5), the figures represent the percentages of simulations resulting in outbreak sizes of: 0 (no outbreaks, grey), 2–5 (blue), 6–10 (yellow), 11–20 (green), 21–30 (purple) and >31 (red) cumulated number cases.



Appendix 5: PCR vs culture techniques: economic outcome comparisons

In the different scenarios, screening could be achieved with either culture (cheaper, but results only after an average of 4 days) or PCR (more expensive, but results after 1 day in average). Table S1 reports the predicted costs and associated outbreak sizes associated with VRE screening with PCR and culture, according to the different cohorting scenario groups (SGs), 6 days after index-case introduction.

Interestingly, the frequency and choice of culture technique did not significantly impact the epidemiological outcomes, compared to PCR once a week or every 2 days. The cohorting organisation had the major impact on cost-effectiveness. However, in two screening techniques scenarios (highlighted in bold), PCR was significantly more effective at reducing outbreak size and outbreak duration, but much more expensive. This results strongly depends on the baseline prices associated with culture (84·60€ to 102·40€, see Table 3) and PCR techniques (160·20€ to 178€, see Table 3). To reduce global costs and make PCR more cost-effective than cultures, PCR has to cost approximately 125·10€ for SG3 scenarios with an S&I procedure and PCR every 2 days; and approximately 135·40€ for SG3 scenarios with PCR every 2 days but no S&I procedure. This reduction represents a decrease in 22% to 29.8% compared with the price supported by the hospital at the time of the outbreak.

Table S1: Average Predicted Costs and Outbreak Characteristics of Scenarios Implementing PCR or Culture (Simulation over 22 weeks, 2000 simulations).

SG	S&I	Type	Frequency	Screening cost mean (€)	Cumulated incidence means [95% CI]	Outbreak duration means [95% CI] weeks
1	Yes	Culture	W	30 589·44	18·85 [18·21–19·48]	4·22 [4·13–4·32]
1	Yes	PCR	W	62 036·01	18·1 [17·51–18·66]	4·16 [4·07–4·25]
1	Yes	Culture	5	40 397·57	20 [19·35–20·68]	4·4 [4·31–4·5]
1	Yes	PCR	2	150 683·60	20·5 [19·87–21·17]	4·43 [4·34–4·51]
1	No	Culture	W	20 649·16	22·65 [21·95–23·32]	4·76 [4·67–4·86]
1	No	PCR	W	38 127·65	23·1 [22·42–23·88]	4·81 [4·71–4·91]
1	No	Culture	5	27 401·01	22·45 [21·7–23·12]	4·73 [4·63–4·82]
1	No	PCR	2	130 482·20	22·6 [21·88–23·26]	4·76 [4·67–4·86]
2	Yes	Culture	W	31 321·71	22·05 [21·42–22·68]	4·9 [4·8–5]
2	Yes	PCR	W	68 311·18	22·3 [21·6–22·92]	4·96 [4·85–5·06]
2	Yes	Culture	5	40 024·40	23·55 [22·89–24·3]	5·09 [4·98–5·2]
2	Yes	PCR	2	154 631·75	22 [21·33–22·71]	5·04 [4·92–5·16]
2	No	Culture	W	21 032·43	24·95 [24·19–25·81]	5·07 [4·97–5·17]
2	No	PCR	W	46 256·66	25·35 [24·51–26·19]	5·37 [5·25–5·5]
2	No	Culture	5	27 963·63	25·1 [24·31–25·88]	5·1 [5–5·2]
2	No	PCR	2	140 930·95	23·45 [22·69–24·23]	5·17 [5·05–5·28]
3	Yes	Culture	W	31 183·10	11·7 [11·41–12·03]	3 [2·96–3·06]
3	Yes	PCR	W	67 189·88	11·3 [10·98–11·62]	2·85 [2·8–2·9]
3	Yes	Culture	5	40 956·40	11·85 [11·59–12·17]	2·98 [2·93–3·03]
3	Yes	PCR	2	157 466·10	10·6 [10·31–10·91]	2·56 [2·51–2·61]
3	No	Culture	W	21 366·83	11·85 [11·55–12·18]	3·14 [3·1–3·18]
3	No	PCR	W	44 679·58	11·6 [11·3–11·92]	3·14 [3·1–3·18]
3	No	Culture	5	28 313·08	11·45 [11·14–11·71]	3·14 [3·1–3·17]
3	No	PCR	2	141 991·50	10·55 [10·25–10·87]	2·52 [2·47–2·58]
4	Yes	Culture	W	12 642·02	14·15 [13·34–14·92]	2·89 [2·79–2·99]

4	Yes	PCR	W	24 124·52	13·9 [13·06–14·68]	2·86 [2·76–2·95]
4	Yes	Culture	5	12 673·97	13·65 [12·93–14·43]	2·87 [2·77–2·96]
4	Yes	PCR	2	24 359·88	15·2 [14·34–16·1]	3·04 [2·94–3·14]
4	No	Culture	W	44·28	21·85 [20·71–22·93]	3·05 [3–3·1]
4	No	PCR	W	235·84	21·85 [20·75–23]	2·98 [2·92–3·03]
4	No	Culture	5	48·48	22·85 [21·69–23·91]	3 [2·95–3·04]
4	No	PCR	2	459·23	22·35 [21·19–23·51]	4·1 [3·98–4·23]
5	Yes	Culture	W	14 169·51	7·7 [7·36–8]	1·87 [1·83–1·91]
5	Yes	PCR	W	31 695·67	7·65 [7·32–7·94]	1·85 [1·81–1·9]
5	Yes	Culture	5	14 639·65	8 [7·71–8·4]	1·93 [1·88–1·99]
5	Yes	PCR	2	34 334·48	8·1 [7·74–8·46]	1·96 [1·9–2·01]
5	No	Culture	W	2 013·33	9·35 [8·93–9·82]	2·17 [2·11–2·22]
5	No	PCR	W	10 446·90	8·45 [8·07–8·9]	2·07 [2·02–2·12]
5	No	Culture	5	3 099·07	9·65 [9·22–10·15]	2·24 [2·18–2·3]
5	No	PCR	2	15 773·90	9·5 [8·98–10·05]	2·2 [2·14–2·27]

W = weekly; 5 = every 5 days; 2 = every 2 days; 95% CI = 95% confidence interval.

REFERENCES

1. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, et al. A hospital epidemic of vancomycin-resistant *Enterococcus*: Risk factors and control. *Infect Cont Hosp Ep* 2001; **22**(3): 140-7.
2. Cauchemez S, Ferguson NM. Methods to infer transmission risk factors in complex outbreak data. *J R Soc Interface* 2012; **9**(68): 456-69.
3. Cooper BS, Medley GF, Bradley SJ, Scott GM. An augmented data method for the analysis of nosocomial infection data. *Am J Epidemiol* 2008; **168**(5): 548-57.

Discussion

Synthèse des travaux réalisés

Dans ce travail de thèse, j'ai mis en évidence, par une revue de la littérature, l'importance croissante de l'utilisation des données réelles issues de réseaux de contacts et de transferts pour modéliser la dynamique des épidémies nosocomiales. J'ai développé des modèles faisant appel à ces données pour étudier deux contextes différents : la diffusion du norovirus en EHPAD et celle des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) dans un hôpital.

Recherche bibliographique exhaustive sur les modèles mathématiques dynamiques de la diffusion de pathogènes nosocomiaux en milieux de soins dans le monde

1. Sur un total de 216 articles de modélisation identifiés, 54 publications identifiées ont utilisé des données réelles issues de réseaux, dont 28 issues de réseaux de contacts et 26 issues de réseaux de transferts.
2. Les modèles s'appuyant sur des données réelles issues de réseaux de contacts ou transferts restent minoritaires mais leur nombre est en augmentation au cours du temps.
3. La majorité des modèles utilisant des données de réseaux sont des modèles individu-centrés et stochastiques, alors que dans leur ensemble, les modèles de la diffusion de pathogènes en milieu de soins sont plutôt compartimentaux et déterministes.
4. Le staphylocoque résistant à la méthiciline (SARM) est de très loin le pathogène nosocomial le plus modélisé.
5. La majorité des modèles développés sont à l'échelle d'un service hospitalier, le plus souvent celui de soins intensifs.
6. 80% des modèles publiés concernent les États-Unis, le Royaume-Uni, les Pays-Bas ou la France, ce qui traduit un clair biais géographique.

Étude de la propagation du norovirus en EHPAD pour évaluer le rôle et l'impact de l'hygiène de mains

1. J'ai reconstruit le réseau général de contacts inter-individuels entre résidents et personnel au sein de l'établissement, ainsi que son organisation interne à travers une collecte de données par un questionnaire dans un EHPAD parisien.
2. Pour mieux comprendre la transmission du norovirus en EHPAD, j'ai développé un modèle stochastique compartimental SEIAR distinguant les résidents et le personnel au sein de l'EHPAD.
3. L'adhérence à l'hygiène des mains du personnel médical et non médical dans ces structures, hébergeant des personnes parfois atteintes de démence, a un rôle primordial contre la propagation du norovirus.
4. Le taux optimal d'adhérence à l'hygiène de mains de la part du personnel a été estimé à 60%, sachant que l'adhérence observée dans la littérature n'est que de 15%.
5. L'isolement des résidents infectés contribue également grandement à un meilleur contrôle et à éviter plus de cas secondaires.
6. Les analyses de sensibilité ont montré que les prédictions du modèle étaient surtout impactées par les paramètres liés au processus de transmission : probabilité de transmission lors d'un contact, taux de contact entre résidents et entre résidents et personnel.

Entérocoques résistants à la vancomycine : Analyse médico-économique d'une épidémie et évaluation de l'impact de stratégies de contrôle sur la diffusion de ces bactéries

1. J'ai analysé une épidémie d'ERV produite dans un hôpital de l'ouest parisien en identifiant le nombre de cas colonisés, l'organisation du contrôle de l'épidémie ainsi qu'en estimant les coûts et pertes financières associées.
2. L'épidémie a été contrôlée en 22 semaines, colonisant 21 patients répartis sur cinq services (cardiologie, services de chirurgie, médecine interne et réanimation) et un service dédié au cohorting. Les coûts associés ont été estimés à environ 230 000 euros et les pertes à 820 000 euros, soit un total de 1 057 647.83 euros.
3. Le réseau de transfert des patients entre les 5 services de l'hôpital a été reconstruit à partir de leurs trajectoires en conditions non-épidémiques.
4. J'ai développé un modèle individu-centré géographiquement explicite (chaque patient est localisé dans l'hôpital à un temps donné) de la diffusion d'ERV dans les différents services de l'hôpital, et les valeurs des paramètres ont été estimées à partir des données recueillies.

-
5. Sur une durée de 2 ans et sur 1000 simulations stochastiques, le modèle prédit en moyenne 51 [Intervalle de prédiction 95% : 2-226] cas colonisés sur une durée épidémique de 3 à 22 semaines.
 6. A partir des stratégies instaurées dans la réalité et recommandées dans les guides internationaux et français, j'ai simulé 200 scénarios distincts, 2000 fois chacun, combinant les stratégies de contrôle suivantes :
 - Dépistage (type, fréquence)
 - Cohorting (cas et contacts ensembles ou séparés, type de service)
 - Désinfection
 7. Les résultats montrent qu'une réaction rapide après identification des cas index, combinant l'instauration d'une procédure de type « Search and isolate » (dépistage tous les patients de l'hôpital afin d'identifier lesquels isoler), un isolement géographique des cas dans un service dédié et un dépistage hebdomadaire, est une stratégie optimale qui peut permettre de réduire le nombre de cas à 14 cas en moyenne, contrôlés en 14 semaines, tout en limitant les coûts et pertes associées à 54 772 euros en moyenne.

Limites des travaux réalisés

La modélisation dynamique stochastique repose sur des prédictions obtenues à partir de simulations répétées un certain nombre de fois afin de se rapprocher au mieux de la réalité biologique et épidémiologique. D'où l'importance de l'utilisation de données réelles, en particulier sur les données de réseaux lorsqu'un pathogène est connu pour se propager lors de contacts inter-individuels. La réalisation d'analyses de sensibilité et d'incertitude est également indispensable.

Les coûts et pertes associés à un contrôle d'une épidémie de gastro-entérite en EHPAD n'ont pas été prédits. Il serait intéressant d'incorporer une approche économique dans un modèle similaire afin d'évaluer les conséquences financières de l'amélioration de la compliance à l'hygiène de mains par le biais de formations du personnel au respect des recommandations de l'organisation mondiale de la santé ainsi que de l'achat de solutions hydro-alcoolique. De plus, le rôle important joué par l'environnement dans la dynamique de diffusion du norovirus est bien documenté ; il aurait donc été pertinent de l'inclure dans notre modèle. Cependant, il n'a pas été explicitement modélisé à cause du manque de données disponibles, et son impact a été indirectement pris en compte dans les taux de contacts estimés.

Dans le cadre du modèle de propagation des ERV au sein d'un service de soins et entre services d'un hôpital, l'impact de l'hygiène de mains n'a pas été explicitement modélisée mais elle a été prise en compte indirectement au travers des paramètres de transmission qui ont été estimés dans des conditions « normales » de fonctionnement de l'hôpital, donc en incluant un certain niveau d'hygiène de mains. Nous n'avions pas de données sur le niveau de renforcement de l'hygiène des mains du personnel pendant l'épidémie. Il aurait été également intéressant d'étudier le rôle du personnel dans la transmission, sachant qu'ils sont fréquemment en déplacement entre les services d'un hôpital. Celui-ci n'a pas été implémenté à cause du manque d'informations sur leur déplacements entre les services étudiés. Par ailleurs, complexifier le modèle aurait eu des impacts en termes de temps de calcul lors de l'exécution du programme. En l'état, un scénario simulé 2000 fois tournait pendant environ deux jours. La parallélisation permettait de lancer plusieurs scénarios en même temps.

Implications de santé publique des travaux réalisés

Les infections nosocomiales sont un problème de santé publique d'ordre mondial, affectant à la fois les pays en développement et les pays développés. En épidémiologie, la modélisation apporte la possibilité de reconstruire la dynamique de diffusion de ces infections *in silico*, et de simuler une large gamme de scénarios de contrôle. Elle permet aussi de prendre en compte simultanément les phénomènes biologiques et comportementaux à l'échelle d'un individu ou d'un groupe d'individus aux caractéristiques communes et les spécificités des établissements de soins ou services de soins[168]. Les prédictions des modèles offrent ainsi aux décideurs, managers, cliniciens et politiques un éclairage préliminaire et général sur les conséquences des stratégies choisies pour contrôler une épidémie nosocomiale.

Il faudrait promouvoir l'intérêt de collecter et stocker les données hospitalières, créer des institutions dédiées à la gestion de ces données et encourager la collaboration des professionnels de santé, experts et politiques à sa réalisation. En effet, SARM, considéré comme étant la bactérie la plus étudiée, observe une baisse de sa prévalence en France de 7.5% de 2012 à 2017[169]. L'immense intérêt porté à cette bactérie, en épidémiologie, infectiologie et modélisation entre autres a montré une évolution encourageante et reconnue en France. De ce fait, appliquer ce même niveau d'effort sur les autres pathogènes, en modélisation, pourrait amener à des résultats analogues. Un autre aspect jouant un rôle majeur dans la prise de décision lors du contrôle de l'épidémie est l'aspect économique. Chaque établissement de soins possède des moyens financiers variables et le choix des mesures de contrôle est notamment orienté

par les ressources financières disponibles. Si les épidémies à ERV sont bien contrôlées et ne présentent aucune endémicité en France, ses conséquences économiques sont encore mal documentées. En modélisation mathématique, une dizaine de modèles incluait une analyse économique. Parmi les pathogènes responsables d'infections associées aux soins, les bactéries résistantes aux antibiotiques jouent un rôle majeur. L'antibiorésistance est une menace qui ne cesse de croître en milieux de soins et les bactéries associées ont des résistances à antibiotiques aux mécanismes d'action tellement variées qu'il devient problématique de traiter les patients par traitement antibiotique car cela reste le seul moyen de traitement actuellement existant. D'après une revue récente de Cassini en 2018, l'impact négatif de l'antibiorésistance est comparable à celui de la grippe, la tuberculose et le virus de l'immunodéficience réunis. Dans certains pays, la situation en milieux de soins est endémique ; c'est le cas des ERV aux États-Unis. Compte tenu de la faible virulence de ce pathogène, on peut considérer que cette situation n'est pas trop grave. Cependant, dans un contexte d'endémicité des ERV [165], des épidémies dues à d'autres bactéries antibiorésistantes peuvent s'avérer plus difficiles à contrôler et d'autres souches bactériennes peuvent naître. Ainsi, avec les transferts horizontaux de gènes de résistance, il a été observé aux États-Unis et au Japon, l'émergence d'une nouvelle souche de staphylocoques doré résistants à la vancomycine.



Perspectives

Dans les mois et les années à venir, les travaux réalisés au cours de cette thèse pourront servir de base à d'autres recherches.

Modélisation à l'échelle d'un réseau d'hôpitaux

A partir du modèle déjà développé de prédiction de la transmission d'ERV et des coûts associés au sein d'un hôpital francilien, on pourrait construire un modèle à plus large échelle, de la diffusion de pathogènes au sein d'un réseau de soins. En effet, l'hôpital étudié dans le cadre de la thèse était l'hôpital Ambroise Paré à Boulogne. Ce dernier fait partie du réseau d'hôpitaux Paris Île-de-France Ouest (PIFO) également composé d'autres établissements de soins (hôpitaux, maisons de retraite...). A partir des données de transferts de patients entre ces différents établissements, un nouveau modèle pourra donc être développé. Ceci pourra permettre de mieux comprendre la dynamique épidémique entre établissements de soins. En effet, les cas index de l'épidémie d'ERV décrite dans le troisième article, avaient en fait été admis au sein de l'hôpital suite à des transferts depuis un hôpital du réseau PIFO.

Projet SPHINx

Ce travail de thèse entre dans le cadre plus général du projet de recherche "Spread of Pathogens on Healthcare Institutions Networks : a modeling study" ou SPHINx, porté par le laboratoire MESuRS du Cnam[170] en collaboration avec le laboratoire Biostatistique, Biomathématique, Pharmacoépidémiologie et Maladies Infectieuses de l'Institut Pasteur/UVSQ/Inserm[171], le département Méthodes Quantitatives en Santé Publique de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP)[172] et le CPias Ile-de-France[173]. Les objectifs de ce projet, financé par l'ANR jusqu'en décembre 2021, sont :

- de développer une plate-forme de modélisation intégrant les différentes échelles de description pertinentes, depuis la sélection et la transmission de pathogènes au sein de services hospitaliers jusqu'à leur diffusion au sein de réseaux de soins

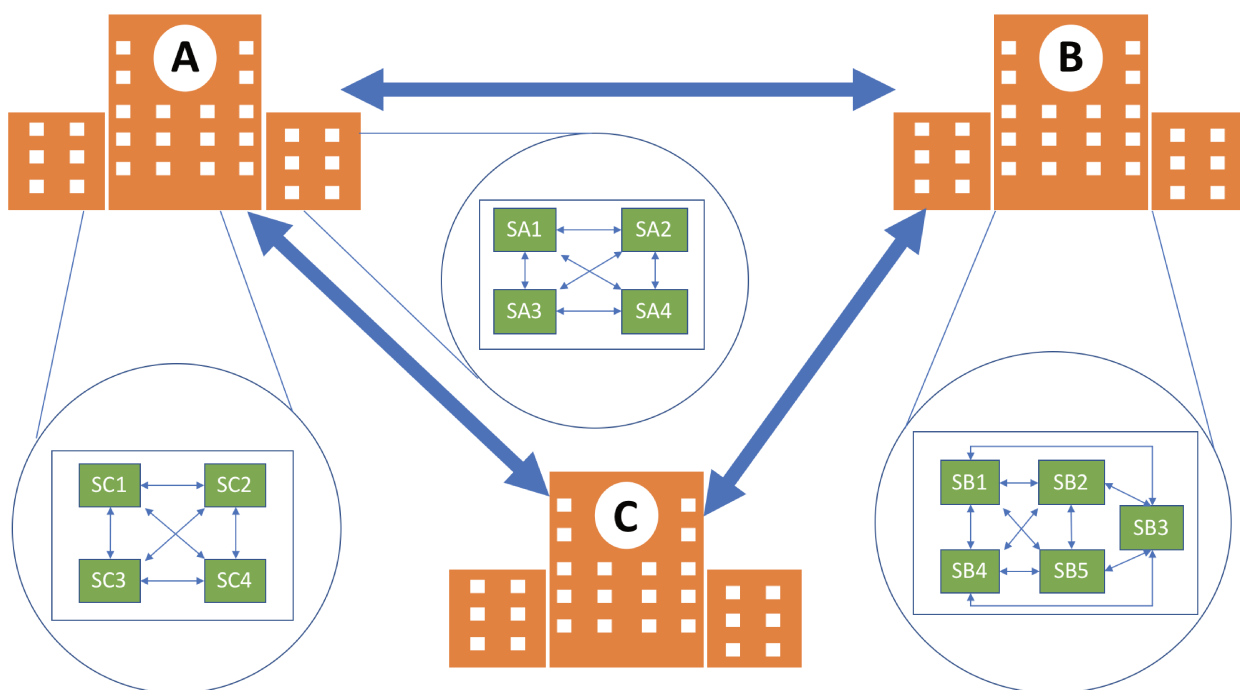


FIGURE 7.5 – Schéma représentant trois hôpitaux du réseau avec un zoom sur des services de chaque hôpital. Les flèches représentent les transferts possibles de patients entre services et entre hôpitaux du réseau.

et dans la communauté générale ;

- d'utiliser cette plate-forme pour proposer et évaluer des stratégies de contrôle instaurées des infections liées aux soins à une échelle locale (un ou plusieurs services, un ou plusieurs hôpitaux), régionale et nationale.
- d'évaluer l'impact économique de ces stratégies

Conclusion

A travers la modélisation mathématique et informatique, il est possible de reconstruire la dynamique de transmission de pathogènes nosocomiaux à différentes échelles : celle d'un service et d'un établissement de santé (hôpital, EHPAD). Dans ces modèles, il est possible d'introduire l'instauration de mesures de contrôle dans le but d'évaluer leur impact à travers la simulation de différents scénarios. De plus, l'aspect économique de la gestion d'une épidémie est fondamentale. La modélisation dynamique permet également d'estimer un coût ou une perte financière suite au contrôle d'une épidémie et, ce faisant, d'orienter les choix des décideurs pour optimiser l'établissement de ces stratégies de manière efficace et efficiente. Ce qui permet de conclure de la qualité du contrôle est la rapidité de la gestion épidémique et la limitation du nombre de cas secondaires sans gaspillage et pertes financières considérables.

Afin de rendre les modèles les plus pertinents possibles pour aider ensuite à la prise de décision, l'estimation des paramètres les alimentant doit provenir de données issues de la réalité. Un virus comme le norovirus dans un établissement de soins pour personnes âgées dépendantes, où les patients sont en fait des résidents à durée indéterminée, n'aura pas la même probabilité de transmission que ce même virus dans un service hospitalier où les séjours sont de courte durée. De surcroît, des durées de séjours allongées peuvent amener à davantage de contacts inter-individuels et de déplacements au sein d'une structure de santé. Avec le développement des technologies de collecte et de stockage, l'accessibilité aux données est facilitée et davantage structurée, ce qui permet une utilisation et manipulation optimisées de ces données.

Parmi les données alimentant les modèles figurent les données sur les réseaux. L'incorporation de ces données informant sur les interactions entre individus (réseaux de contacts), et leurs déplacements sur plusieurs niveaux (réseaux de transferts) permet d'améliorer l'architecture des modèles dynamiques et, par conséquent, notre compréhension de la dynamique de propagation des pathogènes en milieux de soins.

Ainsi, ce projet de thèse a permis de mettre en lumière l'intérêt de l'utilisation des données de réseaux pour développer des modèles plus réalistes afin d'améliorer la compréhension, l'aide à la décision et l'optimisation de mesures de contrôles efficaces dans la lutte contre la propagation des infections nosocomiales.

Bibliographie

- [1] Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. Report, 2011. World Health Organization.
- [2] Les établissements de santé. Report, 2017. Ministère des solidarités et de la santé, ministère du travail, ministère de l'action et des comptes publics.
- [3] Austin DJ, Bonten MJ, Weinstein RA, Slaughter S, and Anderson RM. Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings : transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(12) :6908–13, 1999.
- [4] Assab R, Nekkab N, Crepey P, Astagneau P, Guillemot D *et al.* Mathematical models of infection transmission in healthcare settings : recent advances from the use of network structured data. *Curr Opin Infect Dis*, 30(4) :410–418, 2017.
- [5] Source du schéma du norovirus. [Http ://viral-zone.expasy.org/all_by_species/194.html](http://viral-zone.expasy.org/all_by_species/194.html).
- [6] Iturriza-Gomara M and Lopman B. Norovirus in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis*, 27(5) :437–43, 2014.
- [7] Cibles de l'action des antibiotiques. [Http ://www.123bio.net/cours/antibio/modedaction.html](http://www.123bio.net/cours/antibio/modedaction.html).
- [8] Annual epidemiological report for 2016. antimicrobial consumption. Report, 2018. European centre for disease prevention and control.
- [9] Surveillance of antimicrobial resistance in europe. Report, 2016. European Centre for Disease Prevention and Control.
- [10] Color enhanced scanning electron micrograph of vancomycin resistant enterococci (vre), 2017. [Https ://www.independent.co.uk/news/health/superbugs-outwit-how-become-resistant-antibiotics-hospitals-mrsa-pneumonia-resistance-vancomycin-a7678076.html](https://www.independent.co.uk/news/health/superbugs-outwit-how-become-resistant-antibiotics-hospitals-mrsa-pneumonia-resistance-vancomycin-a7678076.html).
- [11] Les bhre, bactéries hautement résistantes émergentes, 2018. [Http ://www.cpias-ile-de-france.fr/appui/bhre.php](http://www.cpias-ile-de-france.fr/appui/bhre.php).

-
- [12] Pozzetto B. Microorganismes responsables d'infections nosocomiales. Report, 2009.
- [13] Liste des antibiotiques critiques. Report, 2016. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- [14] Opatowski L, Domenech de Cellès M, Souissi S, Kardas-Sloma L, Temime L *et al.* Contribution des modèles mathématiques à la compréhension de la dynamique de diffusion des bactéries multi-résistantes à l'hôpital. *Journal des Anti-infectieux*, 15 :193–203, 2013.
- [15] Site web de l'organisation mondiale de la santé, 2018. [Http://www.who.int/topics/epidemiology/fr/](http://www.who.int/topics/epidemiology/fr/).
- [16] Khan HA, Fatima Kanwal Baig FK, and Mehboob R. Nosocomial infections : Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 7(5) :478–482, 2017.
- [17] Kermack WO and McKendrick AG. Contributions to the mathematical theory of epidemics–i. 1927. *Bull Math Biol*, 53(1-2) :33–55, 1991.
- [18] Cattuto C, Van den Broeck W, Barrat A, Colizza V, Pinton JF *et al.* Dynamics of person-to-person interactions from distributed rfid sensor networks. *PLoS One*, 5(7) :e11596, 2010.
- [19] Ciccolini M, Donker T, Kock R, Mielke M, Hendrix R *et al.* Infection prevention in a connected world : the case for a regional approach. *Int J Med Microbiol*, 303(6-7) :380–7, 2013.
- [20] Infections nosocomiales : questions réponses, 2018. [Https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/infections-nosocomiales-questions-reponses/](https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/infections-nosocomiales-questions-reponses/).
- [21] Who guidelines on hand hygiene in health care : a summary. Report, 2009. World Health Organization.
- [22] E. coli : que faut-il savoir ? [Https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierColi/coli-que-faut-il-savoir-p2](https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierColi/coli-que-faut-il-savoir-p2).
- [23] Fiche technique micro-organismes. Report. World Health Organization.
- [24] Résistance aux antibiotiques. un phénomène massif et préoccupant, 2018. [Https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques](https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques).
- [25] Aitken C and Jeffries DJ. Nosocomial spread of viral disease. *Clin Microbiol Rev*, 14(3) :528–46, 2001.

- [26] Astagneau P. Les infections nosocomiales par le virus de l'hépatite c : l'arbre qui cache la forêt ? *Virologie*, 11 :405–7, 2007.
- [27] Radi S. L'hépatite c et les défaillances du système égyptien de santé public. itinéraires thérapeutiques et solutions palliatives. *Egypte/Monde arabe*, 2007.
- [28] Gomaa A, Allam N, Elsharkawy A, El Kassas M, and Waked I. Hepatitis c infection in egypt : prevalence, impact and management strategies. *Hepat Med*, 9 :17–25, 2017.
- [29] Ganczak M and Barss P. Nosocomial hiv infection : epidemiology and prevention—a global perspective. *AIDS Rev*, 10(1) :47–61, 2008.
- [30] La grippe nosocomiale, 2017. [Http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2017/c-automne-2017-vanhems-grippe-nosocomiale.pdf](http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/2017/c-automne-2017-vanhems-grippe-nosocomiale.pdf).
- [31] Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in european acute care hospitals. Report, 2013. European centre for diseases prevention and control.
- [32] Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z *et al*. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet*, 365(9465) :1175–88, 2005.
- [33] Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P *et al*. Antimicrobial resistance in developing countries. part i : recent trends and current status. *Lancet Infect Dis*, 5(8) :481–93, 2005.
- [34] Manoukian S, Stewart S, Dancer S, Graves N, Mason H *et al*. Estimating excess length of stay due to healthcare-associated infections : a systematic review and meta-analysis of statistical methodology. *J Hosp Infect*, 100(2) :222–235, 2018.
- [35] Fréquence des infections nosocomiales, 2016. [Https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/frequence-des-infections-nosocomiales](https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/frequence-des-infections-nosocomiales).
- [36] Carlet J. Les infections liées aux soins médicaux. *adsp*, 2002.
- [37] Annual epidemiological report on communicable diseases in europe 2008. report on the state of communicable diseases in the eu and eea/efta countries. Report, 2008. European Centre for Disease Prevention and Control.
- [38] Klevens RM, Edwards JR, Richards J C L, Horan TC, Gaynes RP *et al*. Estimating health care-associated infections and deaths in u.s. hospitals, 2002. *Public Health Rep*, 122(2) :160–6, 2007.
- [39] Personnes âgées dépendantes, 2018. [Https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303484?sommaire=3353488](https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303484?sommaire=3353488).

- [40] Muto CA, Giannetta ET, Durbin LJ, Simonton BM, and Farr BM. Cost-effectiveness of perirectal surveillance cultures for controlling vancomycin-resistant enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23(8) :429–35, 2002.
- [41] Plan de maitrise d’une epidemie. Report, 2011. ARLIN Nord-pas de Calais.
- [42] Infections nosocomiales : le dossier. Report, 2009. Ministère de la santé et des sports.
- [43] Programme national de lutte contre les infections nosocomiales 2005 – 2008. Report, 2005. Ministère de la santé et de la protection sociale.
- [44] Ahlbrecht H, Shearen C, Degelau J, and Guay DR. Team approach to infection prevention and control in the nursing home setting. *Am J Infect Control*, 27(1) :64–70, 1999.
- [45] Screening programmes for hospital acquired infections. Report, 2007. European diagnostic manufacturers association.
- [46] Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR *et al.* Shea guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of staphylococcus aureus and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 24(5) :362–86, 2003.
- [47] Larson EL, Early E, Cloonan P, Sugrue S, and Parides M. An organizational climate intervention associated with increased handwashing and decreased nosocomial infections. *Behav Med*, 26(1) :14–22, 2000.
- [48] Kampf G, Loffler H, and Gastmeier P. Hand hygiene for the prevention of nosocomial infections. *Dtsch Arztebl Int*, 106(40) :649–55, 2009.
- [49] Salama MF, Jamal WY, Mousa HA, Al-Abdulghani KA, and Rotimi VO. The effect of hand hygiene compliance on hospital-acquired infections in an icu setting in a kuwaiti teaching hospital. *J Infect Public Health*, 6(1) :27–34, 2013.
- [50] Assab R and Temime L. The role of hand hygiene in controlling norovirus spread in nursing homes. *BMC Infect Dis*, 16 :395, 2016.
- [51] System N. National nosocomial infections surveillance (nnis) system report, data summary from january 1990-may 1999, issued june 1999. a report from the nnis system. *Am J Infect Control*, 27(6) :520–32, 1999.
- [52] Saloojee H and Steenhoff A. The health professional’s role in preventing nosocomial infections. *Postgrad Med J*, 77(903) :16–9, 2001.
- [53] Bearman G, Bryant K, Leekha S, Mayer J, Munoz-Price LS *et al.* Healthcare personnel attire in non-operating-room settings. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 35(2) :107–21, 2014.

- [54] Step-by-step approach for development and implementation of hospital antibiotic policy and standard treatment guidelines. Report, 1011. World Health Organization.
- [55] L'antibiotique, un médicament pas comme les autres. document à destination des professionnels de santé. Report, 2009. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
- [56] Le bon usage des antibiotiques à l'hôpital : recommandations pour maîtriser le développement de la résistance bactérienne. Report. Comité Technique National des Infections Nosocomiales, Société Française d'Anesthésie-Réanimation, Société Française de Chirurgie Digestive, Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, Société Française d'Hématologie, Société Française d'Hygiène Hospitalière, Société Française de Microbiologie, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société de Pneumologie de Langue Française, Société de Réanimation de Langue Française.
- [57] Vaccination contre la grippe saisonnière. informations utiles pour les établissements de santé et les établissements médico-sociaux. Report, 2015. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes.
- [58] Programme national d'amélioration de la politique vaccinale 2012-2017. Report, 2012. Ministère des affaires sociales et de la santé.
- [59] Chen YC, Sheng WH, Wang JT, Chang SC, Lin HC *et al.* Effectiveness and limitations of hand hygiene promotion on decreasing healthcare-associated infections. *PLoS One*, 6(11) :e27163, 2011.
- [60] Hu KK, Veenstra DL, Lipsky BA, and Saint S. Use of maximal sterile barriers during central venous catheter insertion : clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis*, 39(10) :1441–5, 2004.
- [61] Puzniak LA, Gillespie KN, Leet T, Kollef M, and Mundy LM. A cost-benefit analysis of gown use in controlling vancomycin-resistant enterococcus transmission : is it worth the price? *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25(5) :418–24, 2004.
- [62] Verlee K, Berriel-Cass D, Buck K, and Nguyen C. Cost of isolation : daily cost of isolation determined and cost avoidance demonstrated from the overuse of personal protective equipment in an acute care facility. *Am J Infect Control*, 42(4) :448–9, 2014.
- [63] Leonhardt KK, Yakusheva O, Phelan D, Reeths A, Hosterman T *et al.* Clinical effectiveness and cost benefit of universal versus targeted methicillin-resistant

- staphylococcus aureus screening upon admission in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 32(8) :797–803, 2011.
- [64] Trybou J, Spaepen E, Vermeulen B, Porrez L, and Annemans L. Hospital-acquired infections in belgian acute-care hospitals : financial burden of disease and potential cost savings. *Acta Clin Belg*, 68(3) :199–205, 2013.
- [65] Inan D, Saba R, Gunseren F, Ongut G, Turhan O *et al.* Daily antibiotic cost of nosocomial infections in a turkish university hospital. *BMC Infect Dis*, 5 :5, 2005.
- [66] Durand-Zaleski CCBBC I. Le coût des infections liées aux soins. *adsp*, 2002.
- [67] Combescure CDJP C; Castelli. Méthodologie statistiques des évaluations médico-économiques. Report.
- [68] Valeurs seuils pour le rapport coût-efficacité en soins de santé. Report, 2008. Centre fédérale d’expertise des soins de santé.
- [69] Keeling MJ and Rohani P. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*, 2011.
- [70] O’Dea EB, Pepin KM, Lopman BA, and Wilke CO. Fitting outbreak models to data from many small norovirus outbreaks. *Epidemics*, 6 :18–29, 2014.
- [71] Lee BY, Bailey RR, Smith KJ, Muder RR, Strotmeyer ES *et al.* Universal methicillin-resistant staphylococcus aureus (mrsa) surveillance for adults at hospital admission : an economic model and analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31(6) :598–606, 2010.
- [72] Lee BY, Wiringa AE, Bailey RR, Goyal V, Tsui B *et al.* The economic effect of screening orthopedic surgery patients preoperatively for methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31(11) :1130–8, 2010.
- [73] Robotham JV, Graves N, Cookson BD, Barnett AG, Wilson JA *et al.* Screening, isolation, and decolonisation strategies in the control of meticillin resistant staphylococcus aureus in intensive care units : cost effectiveness evaluation. *BMJ*, 343 :d5694, 2011.
- [74] Gurieva T, Bootsma MC, and Bonten MJ. Cost and effects of different admission screening strategies to control the spread of methicillin-resistant staphylococcus aureus. *PLoS Comput Biol*, 9(2) :e1002874, 2013.
- [75] Robotham JV, Deeny SR, Fuller C, Hopkins S, Cookson B *et al.* Cost-effectiveness of national mandatory screening of all admissions to english national health service hospitals for methicillin-resistant staphylococcus aureus : a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*, 16(3) :348–56, 2016.

- [76] Lee BY, McGlone SM, Bailey RR, Wettstein ZS, Umscheid CA *et al.* Economic impact of outbreaks of norovirus infection in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 32(2) :191–3, 2011.
- [77] Miller AC, Polgreen LA, and Polgreen PM. Optimal screening strategies for healthcare associated infections in a multi-institutional setting. *PLoS Comput Biol*, 10(1) :e1003407, 2014.
- [78] Nelson RE, Jones M, Leecaster M, Samore MH, Ray W *et al.* An economic analysis of strategies to control clostridium difficile transmission and infection using an agent-based simulation model. *PLoS One*, 11(3) :e0152248, 2016.
- [79] Kardas-Sloma L, Lucet JC, Perozziello A, Pelat C, Birgand G *et al.* Universal or targeted approach to prevent the transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in intensive care units : a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open*, 7(11) :e017402, 2017.
- [80] Schechner V, Carmeli Y, and Leshno M. A mathematical model of clostridium difficile transmission in medical wards and a cost-effectiveness analysis comparing different strategies for laboratory diagnosis and patient isolation. *PLoS One*, 12(2) :e0171327, 2017.
- [81] Bartsch SM, Huang SS, McKinnell JA, Wong KF, Mueller LE *et al.* The economic value of the centers for disease control and prevention carbapenem-resistant enterobacteriaceae toolkit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 39(5) :516–524, 2018.
- [82] de Boer PT, Kelso JK, Halder N, Nguyen TP, Moyes J *et al.* The cost-effectiveness of trivalent and quadrivalent influenza vaccination in communities in south africa, vietnam and australia. *Vaccine*, 36(7) :997–1007, 2018.
- [83] Rigo M. Théorie des graphes. Report, 2009.
- [84] Brandes T U ; Erlebach. *Network Analysis*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005.
- [85] van Bunnik BA, Ciccolini M, Gibbons CL, Edwards G, Fitzgerald R *et al.* Efficient national surveillance for health-care-associated infections. *BMC Public Health*, 15 :832, 2015.
- [86] Cassels S, Clark SJ, and Morris M. Mathematical models for hiv transmission dynamics : tools for social and behavioral science research. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 47 Suppl 1 :S34–9, 2008.
- [87] Salathe M. Digital epidemiology : what is it, and where is it going? *Life Sci Soc Policy*, 14(1) :1, 2018.

-
- [88] Triola MM and Holzman RS. Agent-based simulation of nosocomial transmission in the medical intensive care unit. In *16th IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems, Computer-Based Medical Systems : Proceedings of the Annual Ieee Symposium*, 284–288. Ieee Computer Soc, LOS ALAMITOS, 2003.
- [89] D’Agata EM, Horn MA, and Webb GF. The impact of persistent gastrointestinal colonization on the transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis*, 185(6) :766–73, 2002.
- [90] Grundmann H, Hori S, Winter B, Tami A, and Austin DJ. Risk factors for the transmission of methicillin-resistant staphylococcus aureus in an adult intensive care unit : Fitting a model to the data. *Journal of Infectious Diseases*, 185(4) :481–488, 2002.
- [91] McBryde ES, Pettitt AN, and McElwain DLS. A stochastic mathematical model of methicillin resistant staphylococcus aureus transmission in an intensive care unit : Predicting the impact of interventions. *Journal of Theoretical Biology*, 245(3) :470–481, 2007.
- [92] Lee BY, Bartsch SM, Wong KF, Yilmaz SL, Avery TR *et al*. Simulation shows hospitals that cooperate on infection control obtain better results than hospitals acting alone. *Health Aff (Millwood)*, 31(10) :2295–303, 2012.
- [93] Isella L, Romano M, Barrat A, Cattuto C, Colizza V *et al*. Close encounters in a pediatric ward : measuring face-to-face proximity and mixing patterns with wearable sensors. *PLoS One*, 6(2) :e17144, 2011.
- [94] Machens A, Gesualdo F, Rizzo C, Tozzi AE, Barrat A *et al*. An infectious disease model on empirical networks of human contact : bridging the gap between dynamic network data and contact matrices. *BMC Infect Dis*, 13 :185, 2013.
- [95] Obadia T, Silhol R, Opatowski L, Temime L, Legrand J *et al*. Detailed contact data and the dissemination of staphylococcus aureus in hospitals. *PLoS Comput Biol*, 11(3) :e1004170, 2015.
- [96] Vanhems P, Von Raesfeldt R, Ecochard R, and Voirin N. Emergence of ebola virus disease in a french acute care setting : a simulation study based on documented inter-individual contacts. *Sci Rep*, 6 :36301, 2016.
- [97] Smith DL, Dushoff J, Perencevich EN, Harris AD, and Levin SA. Persistent colonization and the spread of antibiotic resistance in nosocomial pathogens : resistance is a regional problem. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(10) :3709–14, 2004.

-
- [98] Nekkab N, Astagneau P, Temime L, and Crepey P. Spread of hospital-acquired infections : A comparison of healthcare networks. *PLoS Comput Biol*, 13(8) :e1005666, 2017.
- [99] Vilain P, Garnier C, Payet C, Mourland C, Jaffar-Bandjee M *et al.* Cas groupés de gastro-entérite à norovirus en ehpad. Report, 2010.
- [100] Centers for disease control and prevention. key infection control recommendations for the control of norovirus outbreaks in healthcare settings.
- [101] Gastro-entérites aiguës virales, 2013. [Http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/./layout/set/print/thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Gastro-enterites-aigues-virales/Aide-memoire](http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/./layout/set/print/thematiques/Maladies-infectieuses/Risques-infectieux-d-origine-alimentaire/Gastro-enterites-aigues-virales/Aide-memoire).
- [102] Épidémiologie des infections à norovirus. Centre de recherche en cancérologie Nantes Angers.
- [103] Recommandations pour le contrôle et la prévention des épidémies de gea à norovirus survenant dans une structure close ou semi-close. Report, 2014.
- [104] Kuruno N, Kasahara K, Matsuura H, Tokutani J, and Mikasa K. Impact of education on hand hygiene compliance rates by who direct observation method and the relationship between mrsa incidence rates. *American Journal of Infection Control*, 41(6), 2013.
- [105] Bartsch SM, Huang SS, Wong KF, Avery TR, and Lee BY. The spread and control of norovirus outbreaks among hospitals in a region : a simulation model. *Open Forum Infect Dis*, 1(2) :ofu030, 2014.
- [106] L'évolution des consommations d'antibiotiques en france entre 2000 et 2015. Report, 2017. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- [107] Carlet J and Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques. Report, 2015.
- [108] Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en france en 2012. Report, 2015. Institut de Veille Sanitaire.
- [109] Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and Healthcare Infection Control Practices Advisory C. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control*, 35(10 Suppl 2) :S165–93, 2007.
- [110] d'appui pour la prévention des infections associées aux soins C. Voici quelques informations et précautions simples d'hygiène à respecter pour éviter la transmission, 2014.

-
- [111] Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother*, 51 Suppl 3 :iii13–21, 2003.
- [112] Leclercq R, Derlot E, Duval J, and Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in enterococcus faecium. *N Engl J Med*, 319(3) :157–61, 1988.
- [113] Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, Deinhart JA, Jones RN *et al.* A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 36(3) :145–58, 2000.
- [114] Ergaz Z, Arad I, Bar-Oz B, Peleg O, Benenson S *et al.* Elimination of vancomycin-resistant enterococci from a neonatal intensive care unit following an outbreak. *J Hosp Infect*, 74(4) :370–6, 2010.
- [115] Stucki K, Harbarth S, and Nendaz M. [enterococcal infections : from simple to most complex]. *Rev Med Suisse*, 10(446) :1918, 1920–3, 2014.
- [116] Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, and Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med*, 162(19) :2223–8, 2002.
- [117] Cosgrove SE and Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*, 36(11) :1433–7, 2003.
- [118] Butler AM, Olsen MA, Merz LR, Guth RM, Woeltje KF *et al.* Attributable costs of enterococcal bloodstream infections in a nonsurgical hospital cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 31(1) :28–35, 2010.
- [119] Webb M, Riley LW, and Roberts RB. Cost of hospitalization for and risk factors associated with vancomycin-resistant enterococcus faecium infection and colonization. *Clin Infect Dis*, 33(4) :445–52, 2001.
- [120] Christiansen KJ, Tibbett PA, Beresford W, Pearman JW, Lee RC *et al.* Eradication of a large outbreak of a single strain of vanb vancomycin-resistant enterococcus faecium at a major australian teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 25(5) :384–90, 2004.
- [121] Lloyd-Smith P. Controlling for endogeneity in attributable costs of vancomycin-resistant enterococci from a canadian hospital. *Am J Infect Control*, 45(12) :e161–e164, 2017.
- [122] McComb MN and Collins CD. Comparative cost-effectiveness of alternative empiric antimicrobial treatment options for suspected enterococcal bacteremia. *Pharmacotherapy*, 34(6) :537–44, 2014.

- [123] Recommandations pour la prévention de la transmission croisée des «bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes» (bhre). Report, 2013. Haut conseil de la santé publique.
- [124] Hospital Infection Control Practices Advisory C. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 16(2) :105–13, 1995.
- [125] Jehl C, Vogel T, Lavigne T, Hitti A, Berthel M *et al.* Suivi prospectif de patients excréteurs d'entérocoques résistants aux glycopeptides en unité de soins de longue durée et efficacité des mesures de précaution "contact". *La presse médicale*, 40(7/8), 2011.
- [126] Escaut L, Bouam S, Frank-Soltysiak M, Rudant E, Saliba F *et al.* Eradication of an outbreak of vancomycin-resistant enterococcus (vre) : the cost of a failure in the systematic screening. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2(1) :18, 2013.
- [127] Brasg I, Elligsen M, MacFadden D, and Daneman N. Predictive utility of swab screening for vancomycin-resistant enterococcus in selection of empiric antibiotics for enterococcus sterile-site infections : a retrospective cohort study. *CMAJ Open*, 5(3) :E632–E637, 2017.
- [128] Moretti ML, de Oliveira Cardoso LG, Levy CE, Von Nowakosky A, Bachur LF *et al.* Controlling a vancomycin-resistant enterococci outbreak in a brazilian teaching hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 30(3) :369–74, 2011.
- [129] Nourse C, Murphy H, Byrne C, O'Meara A, Breatnach F *et al.* Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant enterococcus faecium in a paediatric oncology unit : risk factors for colonisation. *Eur J Pediatr*, 157(1) :20–7, 1998.
- [130] Carmona F, Prado SI, Silva MF, Gaspar GG, Bellissimo-Rodrigues F *et al.* Vancomycin-resistant enterococcus outbreak in a pediatric intensive care unit : report of successful interventions for control and prevention. *Braz J Med Biol Res*, 45(2) :158–62, 2012.
- [131] Lucet JC, Armand-Lefevre L, Laurichesse JJ, Macrez A, Papy E *et al.* Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a french university hospital. *J Hosp Infect*, 67(1) :42–8, 2007.
- [132] Aumeran C, Baud O, Lesens O, Delmas J, Souweine B *et al.* Successful control of a hospital-wide vancomycin-resistant enterococcus faecium outbreak in france. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 27(11) :1061–4, 2008.

- [133] Henard S, Cao-Huu T, Loos-Ayav C, Chanut P, Kessler M *et al.* [interventions implemented to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a university hospital]. *Nephrol Ther*, 5 Suppl 4 :S265–71, 2009.
- [134] Fournier S, Brossier F, Fortineau N, Gillaizeau F, Akpabie A *et al.* Long-term control of vancomycin-resistant enterococcus faecium at the scale of a large multihospital institution : a seven-year experience. *Euro Surveill*, 17(30), 2012.
- [135] Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, and Mundy LM. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis*, 33(2) :151–7, 2001.
- [136] Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Germanson TP, Gold HS *et al.* A hospital epidemic of vancomycin-resistant enterococcus : risk factors and control. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 22(3) :140–7, 2001.
- [137] Tenorio AR, Badri SM, Sahgal NB, Hota B, Matushek M *et al.* Effectiveness of gloves in the prevention of hand carriage of vancomycin-resistant enterococcus species by health care workers after patient care. *Clin Infect Dis*, 32(5) :826–9, 2001.
- [138] Srinivasan A, Song X, Ross T, Merz W, Brower R *et al.* A prospective study to determine whether cover gowns in addition to gloves decrease nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci in an intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 23(8) :424–8, 2002.
- [139] Calfee DP, Giannetta ET, Durbin LJ, Germanson TP, and Farr BM. Control of endemic vancomycin-resistant enterococcus among inpatients at a university hospital. *Clin Infect Dis*, 37(3) :326–32, 2003.
- [140] Gray JW and George RH. Experience of vancomycin-resistant enterococci in a children’s hospital. *J Hosp Infect*, 45(1) :11–8, 2000.
- [141] Wang JT, Chen YC, Chang SC, Chen ML, Pan HJ *et al.* Control of vancomycin-resistant enterococci in a hospital : a five-year experience in a taiwanese teaching hospital. *J Hosp Infect*, 58(2) :97–103, 2004.
- [142] Cheng AC, Harrington G, Russo P, Liolios L, and Spelman D. Rate of nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci from isolated patients. *Intern Med J*, 34(8) :510–2, 2004.
- [143] Mascini EM, Troelstra A, Beitsma M, Blok HE, Jalink KP *et al.* Genotyping and preemptive isolation to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococcus faecium. *Clin Infect Dis*, 42(6) :739–46, 2006.

- [144] Yoonchang SW, Peck KR, Kim OS, Lee JH, Lee NY *et al.* Efficacy of infection control strategies to reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary care hospital in Korea : a 4-year follow-up study. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 28(4) :493–5, 2007.
- [145] Diguio N, Chanet P, Hautemaniere A, Cao-Huu T, Hartemann P *et al.* [control measures for a VRE outbreak in a haemodialysis unit]. *Nephrol Ther*, 5 Suppl 4 :S272–80, 2009.
- [146] Pereira GH, Muller PR, Zanella RC, de Jesus Castro Lima M, Torchio DS *et al.* Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital : the lack of effect of measures directed mainly by surveillance cultures and differences in response between enterococcus faecium and enterococcus faecalis. *Am J Infect Control*, 38(5) :406–9, 2010.
- [147] Grabsch EA, Mahony AA, Cameron DR, Martin RD, Heland M *et al.* Significant reduction in vancomycin-resistant enterococcus colonization and bacteraemia after introduction of a bleach-based cleaning-disinfection programme. *J Hosp Infect*, 82(4) :234–42, 2012.
- [148] Borbolla D, Taliercio V, Schachner B, Gomez Saldano AM, Salazar E *et al.* Isolation of patients with vancomycin resistant enterococci (VRE) : efficacy of an electronic alert system. *Stud Health Technol Inform*, 180 :698–702, 2012.
- [149] Rossini FA, Fagnani R, Leichsenring ML, Dantas SR, Cardoso LG *et al.* Successful prevention of the transmission of vancomycin-resistant enterococci in a Brazilian public teaching hospital. *Rev Soc Bras Med Trop*, 45(2) :184–8, 2012.
- [150] Carmona F, Prado SI, Silva MF, Gaspar GG, Bellissimo-Rodrigues F *et al.* Vancomycin-resistant enterococcus outbreak in a pediatric intensive care unit : report of successful interventions for control and prevention. *Braz J Med Biol Res*, 45(2) :158–62, 2012.
- [151] Senn L, Petignant C, Chabanel D, and Zanetti G. [control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in several hospitals of western Switzerland]. *Rev Med Suisse*, 9(383) :890–3, 2013.
- [152] Friedman ND, Walton AL, Boyd S, Tremonti C, Low J *et al.* The effectiveness of a single-stage versus traditional three-staged protocol of hospital disinfection at eradicating vancomycin-resistant enterococci from frequently touched surfaces. *Am J Infect Control*, 41(3) :227–31, 2013.
- [153] Pusch T, Kemp D, Trevino S, Button T, Sanchez P *et al.* Controlling outbreak of vancomycin-resistant enterococcus faecium among infants caused by an endemic strain in adult inpatients. *Am J Infect Control*, 41(1) :51–6, 2013.

- [154] Popiel KY and Miller MA. Evaluation of vancomycin-resistant enterococci (vre)-associated morbidity following relaxation of vre screening and isolation precautions in a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 35(7) :818–25, 2014.
- [155] Cheng VC, Tai JW, Chen JH, So SY, Ng WC *et al.* Proactive infection control measures to prevent nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci in hong kong. *J Formos Med Assoc*, 113(10) :734–41, 2014.
- [156] Lai CK, Wong SY, Lee SS, Siu HK, Chiu CY *et al.* A hospital-wide screening programme to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a large tertiary hospital in hong kong. *Hong Kong Med J*, 23(2) :140–9, 2017.
- [157] Frakking FNJ, Bril WS, Sinnige JC, Klooster JEV, de Jong BAW *et al.* Recommendations for the successful control of a large outbreak of vancomycin-resistant enterococcus faecium in a non-endemic hospital setting. *J Hosp Infect*, 2018.
- [158] Timmers GJ, van der Zwet WC, Simoons-Smit IM, Savelkoul PH, Meester HH *et al.* Outbreak of vancomycin-resistant enterococcus faecium in a haematology unit : risk factor assessment and successful control of the epidemic. *Br J Haematol*, 116(4) :826–33, 2002.
- [159] Golan Y, Doron S, Sullivan B, and Snyderman DR. Transmission of vancomycin-resistant enterococcus in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*, 24(6) :566–7, 2005.
- [160] Cheng VC, Chan JF, Tai JW, Ho YY, Li I *et al.* Successful control of vancomycin-resistant enterococcus faecium outbreak in a neurosurgical unit at non-endemic region. *Emerg Health Threats J*, 2 :e9, 2009.
- [161] Kecik Bosnak V, Namiduru M, Karaoglan I, and Ozlem Mete A. Evaluation of compliance in control and prevention study of vancomycin resistant enterococcus outbreak. *ScientificWorldJournal*, 2013 :252469, 2013.
- [162] Scheetz MH, Qi C, Noskin GA, Warren JR, Postelnick MJ *et al.* The clinical impact of linezolid susceptibility reporting in patients with vancomycin-resistant enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 56(4) :407–13, 2006.
- [163] Vernon MO, Hayden MK, Trick WE, Hayes RA, Blom DW *et al.* Chlorhexidine gluconate to cleanse patients in a medical intensive care unit : the effectiveness of source control to reduce the bioburden of vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med*, 166(3) :306–12, 2006.
- [164] D’Agata EM, Webb G, and Horn M. A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis*, 192(11) :2004–11, 2005.

-
- [165] Grima DT, Webb GF, and D’Agata EM. Mathematical model of the impact of a nonantibiotic treatment for clostridium difficile on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci in a hospital setting. *Comput Math Methods Med*, 2012 :605861, 2012.
- [166] Barnes SL, Morgan DJ, Harris AD, Carling PC, and Thom KA. Preventing the transmission of multidrug-resistant organisms : modeling the relative importance of hand hygiene and environmental cleaning interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 35(9) :1156–62, 2014.
- [167] Slayton RB, Toth D, Lee BY, Tanner W, Bartsch SM *et al.* Vital signs : Estimated effects of a coordinated approach for action to reduce antibiotic-resistant infections in health care facilities - united states. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 64(30) :826–31, 2015.
- [168] Bonten MJ, Austin DJ, and Lipsitch M. Understanding the spread of antibiotic resistant pathogens in hospitals : mathematical models as tools for control. *Clin Infect Dis*, 33(10) :1739–46, 2001.
- [169] Infections nosocomiales. la surveillance au service de la prévention. Report, 2018. Santé Publique France.
- [170] Laboratoire de modélisation, épidémiologie et surveillance des risques sanitaires. [Http ://mesurs.cnam.fr/](http://mesurs.cnam.fr/).
- [171] Laboratoire de biostatistique, biomathématique, pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses (b2phi). [Http ://www.uvsq.fr/biostatistique-biomathematique-pharmacoepidemiologie-et-maladies-infectieuses-b2phi-344805.kjsp](http://www.uvsq.fr/biostatistique-biomathematique-pharmacoepidemiologie-et-maladies-infectieuses-b2phi-344805.kjsp).
- [172] Site web de l’école des hautes études en santé publique. [Https ://www.ehesp.fr/](https://www.ehesp.fr/).
- [173] Site web du centre d’appui pour la prévention des infections associées aux soins. [Http ://www.cpias-ile-de-france.fr/](http://www.cpias-ile-de-france.fr/).

Valorisations scientifiques

Publications :

- Assab R. *et al.*, **Is it worth it ? A dynamic cost-effectiveness modelling study of control strategies for Vancomycin- Resistant Enterococci in hospitals** (En soumission)
- Assab R.* , Nekkab N.* *et al.*, **Mathematical models of infection transmission in healthcare settings : recent advances from the use of network structured data**, Aug, 2017, Current Opinion on Infectious diseases
- Assab R. and Temime L., **The role of hand hygiene in controlling norovirus spread in nursing homes**, Aug 9, 2016, BMC Infectious Diseases

Communications orales :

- Assab R. *et al.*, Infection control of VRE in hospitals : a modeling analysis of a French outbreak. **International Conference on Prevention and Infection Control (ICPIC)**, Geneva, Switzerland. Juin 2017.

Communications affichées :

- Assab R. *et al.*, Infection control of vancomycin-resistant enterococci : a cost-effectiveness modeling analysis of a French outbreak. **Challenges and new concepts in antibiotic research**, Institut Pasteur, Paris, France. Mars 2018.
- Assab R. *et al.*, Infection control of vancomycin-resistant enterococci : a cost-effectiveness modeling analysis of a French outbreak. **EPIDEMICS6 – 6th International Conference on Infectious Disease Dynamics**, Barcelone, Espagne. Novembre 2017.
- Assab R. and Laura Temime, Controlling norovirus in nursing homes : a modelling study. **EPIDEMICS5 – 5th International Conference on Infectious Disease Dynamics**, Floride, États-Unis. Juin 2017.

Vulgarisation scientifique :

- Demi-finaliste nationale au concours "**Ma thèse en 180 secondes**"
- 1er prix du jury et 1er prix du public au concours "**Ma thèse en 180 secondes**" - HESAM universités

Rania Assab

Modéliser la diffusion des infection nosocomiales : L'importance des données de réseaux au sein des établissements de soins

Résumé : Chaque année les infections nosocomiales touchent plus de 4 millions de patients en Europe, avec un impact important en termes de mortalité, de morbidité et de coût. Parmi ces infections, celles causées par des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (BMRs) et le norovirus jouent un rôle majeur au sein des établissements de soins. La modélisation mathématique des épidémies nosocomiales est un outil essentiel qui permet de mieux comprendre la dynamique de diffusion des pathogènes nosocomiaux et d'évaluer l'efficacité des mesures de prévention.

L'objectif principal de ce projet est d'étudier la dynamique de propagation de BMR au sein d'un réseau d'hôpitaux, en prenant en compte différentes échelles : intra-service et inter-services ; en mettant en lumière l'importance de l'utilisation des réseaux d'interactions issues de données réelles en modélisation dynamique. Il s'agit de mettre en place une recherche méthodologique basée sur la modélisation mathématique et informatique et validée par des données recueillies au sein du réseau de soins Paris Île de France Ouest (PIFO) et d'un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, afin de mieux comprendre le rôle joué par chaque structure de soins dans l'émergence de BMRs et du norovirus, de quantifier le risque de leur dissémination, et d'identifier des mesures de contrôle efficaces. Ce travail s'appuiera sur des méthodes d'inférence statistiques, d'analyse de sensibilité et d'analyses d'incertitude.

Mots clés : Modélisation, contrôle des infections, réseaux, norovirus, entérocoques résistants à la vancomycine, établissements de soins

Abstract : Each year nosocomial infections affect more than 4 million patients in Europe, with a significant impact in terms of mortality, morbidity and cost. Of these infections, those caused by multi-resistant bacteria (BMR) play a major role in healthcare settings and norovirus in nursing homes. Mathematical modeling of epidemics is an important tool to better understand the dynamics of dissemination of nosocomial pathogens and evaluate the effectiveness of prevention measures.

The main objective of this project is to study the BMR propagation dynamics within a network of hospitals, taking into account different levels : intra-ward and inter-wards and inter-hospitals ; to highlight the importance of using networks from real network data in dynamic modelling. This is to establish a research methodology based on mathematical and computer modeling and supported by data collected in the Paris Île de France Ouest (PIFO) hospitals and a Parisian nursing home, to better understand the role played by each hospital in the emergence of BMR and norovirus, to quantify the risk of their dissemination (including in the general population), and to identify effective control measures. This work will be based on statistical inference methods, analytical sensitivity and uncertainty analysis.

Key words : Modelling, infection control, network, norovirus, vancomycin resistant enterococci, health-care settings