



Comprendre et contrôler la transmission des bactéries multirésistantes par l'analyse et la modélisation des réseaux d'interactions interindividuelles en milieu hospitalier

Audrey Duval

► To cite this version:

Audrey Duval. Comprendre et contrôler la transmission des bactéries multirésistantes par l'analyse et la modélisation des réseaux d'interactions interindividuelles en milieu hospitalier. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2019. Français. NNT: 2019SACL075 . tel-02448298

HAL Id: tel-02448298

<https://theses.hal.science/tel-02448298>

Submitted on 22 Jan 2020

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.

Comprendre et contrôler la transmission des bactéries multirésistantes par l'analyse et la modélisation des réseaux d'interactions interindividuelles en milieu hospitalier

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale n°570 de Santé Publique (EDSP)
Spécialité de doctorat: Santé Publique – Biostatistiques

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 12 novembre 2019, par

Audrey Duval

Composition du Jury :

Jean-Louis Gaillard
PU-PH, UVSQ
Vittoria Colizza
DR, Université Paris Sorbonne
Philippe Vanhems
PU-PH, Université Claude Bernard Lyon 1
Jérémy Guedj
CR, Université Paris Diderot
Lulla Opatowski
MCU, UVSQ
Laura Temime
PU, CNAM

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Directrice de thèse
Co-Directrice de thèse

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé
publique animé par l'EHESP

Remerciements

Je voudrais sincèrement remercier les membres de mon jury pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail de thèse. Je remercie Vittoria Colizza et Philippe Vanhems pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse, ainsi que Jean-Louis Gaillard et Jérémie Guedj pour avoir accepté d'en être les examinateurs.

J'aimerais remercier mes deux directrices de thèse sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour : Lulla Opatowski et Laura Temime. Merci Lulla, de m'avoir accueillie, de m'avoir offert la possibilité de faire une thèse et surtout et avant tout de m'avoir guidée dans cette voie. Je raconte souvent que si je fais ce que je fais aujourd'hui c'est grâce à toi, grâce à ce fameux module d'épidémiologie, grâce à l'opportunité que j'ai eu de travailler avec toi. Je me suis toujours inspirée de toi en tant qu'enseignante et chercheuse mais aussi en tant que personne. Merci, Laura pour m'avoir épaulée tout au long de cette thèse, pour ta disponibilité et ta confiance en moi. Tu es une personne extraordinaire et un vrai professeur avec qui j'ai beaucoup appris. Merci d'avoir pris le temps de me corriger et me conseiller. Merci de m'avoir accueillie au Cnam dont l'ambiance géniale de travail est dû à une super directrice ! Lulla et Laura vous êtes les meilleures directrices de thèse qu'un(e) doctorant(e) puisse avoir, vous m'avez toujours encouragée, guidée, corrigée et inspirée. Sans vous je n'aurais pas pu écrire cette thèse.

Je remercie Didier Guillemot pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et d'avoir échangé avec moi sur les différents sujets de cette thèse.

Je remercie Jean-Louis Herrmann pour tous ses conseils pertinents et sa disponibilité. Je remercie aussi Pierre-Yves Boëlle et Eric Fleury. Et bien sûr Thomas Obadia. Merci Thomas pour tes remarques, commentaires et l'aide que tu m'as apportée pendant ces trois années ! Merci à Anne Thiébaud pour les conseils statistiques.

Je tiens à remercier toutes les personnes du Cnam : Wiliam Dab, Mounia, Kévin, Lionelle, Narimane (merci de ton soutien et de tes précieux conseils ☺), Karim, Thomas, Jérôme, Hélène, Solange, Armiya, Hanaya, Cécile, Oumou, Paul, Pearl, Jung, Lauren, Sonia, ... Et Rania bien sûr ! merci Rania d'avoir été présente pour moi tu m'as manquée durant ces derniers mois de thèse. Cette ambiance particulière, c'est aussi grâce à vous tous.

Je remercie toutes les personnes de l'équipe B2PHI : Laurence, Annick, Bich-Tram, Solène. Elisabeth avec qui j'ai pu encadrer Mathilde, merci pour les petites viennoiseries du matin à Montigny (un bonheur sans nom quand le moral est au plus bas !). Hélène, Anna, Lison, David (bon courage pour reprendre CTCmodeler), Rémy, Laura, Julien, Jonathan, Maya, Bénédicte,

Juliette, Barbara, Lénaig, Matthieu, Félix. Mention spéciale à l'équipe de Montigny, Mehdi, Marion, Laura, et Mélanie. Mehdi, pour toutes les discussions qu'on a eues sur nos soucis scientifiques respectifs même si on ne comprenait pas toujours tout ! Marion, merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur quotidienne et ta relecture. Laura pour m'avoir accueillie à Montigny, pour nos papotages ! Et enfin Mélanie, ma super voisine de bureau. Merci pour tout. Que dire sinon que j'ai passé trois supers années avec toi ☺, courage pour la dernière année qui te reste.

Merci à Mathilde, ma super stagiaire. J'ai beaucoup appris avec toi et tu as été une stagiaire au top ! Je te souhaite le meilleur pour la suite et bon courage pour ta thèse d'exercice.

Je tiens à remercier Bamba, Hélène et Marion. Sans vous ce séminaire n'aurait jamais été aussi bien ! Je remercie aussi les doctorants de l'EHESP avec qui j'ai échangé durant ces trois années ainsi que Karine Laboux qui a été au top.

Je remercie aussi les personnes de l'EDSP, Audrey Bourgeois, Fabienne Renoirt, Jean Bouyer ainsi que Florence Menegaux et Judith Mueller.

Merci à Matthieu Sourdeval de m'avoir permise de faire de l'enseignement à l'UVSQ. Vraiment... C'était super, j'ai adoré et je ne me vois pas poursuivre dans cette voie sans enseigner.

Merci à mes amis ! La grande Drey et ma Lili merci les filles d'être là depuis toutes ces années ☺. Lili merci de ton soutien, d'être là pour moi tout simplement. Merci à Cécile mon maître Jedi, des remerciements ne suffiront jamais à te montrer à quel point tu es une personne super ! n'en doute jamais. Sam, mon rayon de soleil, quand je te vois ça me donne toujours la pêche, merki merki ! Merci à Hugues aussi !

Enfin, ma famille. Merci Mamie, mon premier soutien, celui qui ne faiblit jamais. Merci du temps que tu as passé dans la correction. Merci Anton, Sev, Dam et Bast. Merci Adeline et au petit Mika. Merci Liline de m'avoir encouragée, épaulée, supportée, d'avoir corrigé mes fautes d'orthographe, de toujours t'intéresser à ce projet. Merci à mes parents. Les meilleurs parents du monde. Merci de m'avoir portée à bout de bras jusqu'ici. Merci maman d'avoir supporté mon caractère et mes crises de nerfs (le mur s'en souvient encore) sans jamais dire quoi que ce soit si ce n'est de me donner du courage. Merci papa, mon soutien indéfectible. Tu as toujours su trouver les mots pour me pousser jusqu'au bout, pour me guider et me donner la force et le courage que j'ai aujourd'hui. Merci à vous deux. Je vous dédie cette thèse, avec tout mon amour.

Productions scientifiques

Articles publiés

Measuring dynamic social contacts in a rehabilitation hospital: effect of wards, patient and staff characteristics.

Duval A, Obadia T, Martinet L, Boëlle P-Y, Fleury E, Guillemot D, Opatowski L, Temime L.
Scientific Reports (2018), doi 10.1038/s41598-018-20008-w.

Close proximity interactions support transmission of ESBL-*K. pneumoniae* but not ESBL-*E. coli* in healthcare settings.

Duval A, Obadia T, Boëlle P-Y, Fleury E, Herrmann J-L, Guillemot D, Temime L, Opatowski L.
PLOS Computational Biology (2019), doi 10.1371/journal.pcbi.1006496.

CTCmodeler: An Agent-Based Framework to Simulate Pathogen Transmission Along an Inter-individual Contact Network in a Hospital.

Duval A, Smith D, Guillemot D, Opatowski L, Temime L.
Computational Science – ICCS 2019 (eds. Rodrigues, J. M. F. et al.) 477–487 (Springer International Publishing, 2019), doi 10.1007/978-3-030-22741-8_34.

Conférences

Measuring dynamic social contacts in a rehabilitation hospital: effect of wards, patient and staff characteristics.

Duval A, Obadia T, Martinet L, Boëlle P-Y, Fleury E, Guillemot D, Opatowski L, Temime L.
4th International Conference on Prevention & Infection Control (ICPIC) à Genève (Suisse) du 20 au 23 juin 2017, poster.

Between human proximity networks support ESBL producing *K. pneumoniae* but not *E. coli*.

Duval A, Obadia T, Boëlle P-Y, Fleury E, Herrmann J-L, Guillemot D, Temime L, Opatowski L.

6th International Conference on Infectious Disease Dynamics (Epidemics) à Sitges (Espagne) du 29 novembre au 1er décembre 2017, poster.

Transmission of ESBL-producing Enterobacteriaceae on between-human proximity networks.

Duval A, Obadia T, Boëlle P-Y, Fleury E, Herrmann J-L, Guillemot D, Temime L, Opatowski L.

Challenges and new concepts in antibiotics research, à Paris (France) du 19 au 21 mars 2018, communication orale.

CTCmodeler: An Agent-Based Framework to Simulate Pathogen Transmission Along an Inter-individual Contact Network in a Hospital.

Duval A, Smith D, Guillemot D, Opatowski L, Temime L.

International Conference on Computational Science (ICCS), à Faro (Portugal) du 12 au 14 juin 2019, communication orale.

Between human proximity networks support ESBL producing *K. pneumoniae* but not *E. coli*.

Duval A, Obadia T, Boëlle P-Y, Fleury E, Herrmann J-L, Guillemot D, Temime L, Opatowski L.

An Agent-Based Framework to Simulate Pathogen Transmission Along an Inter-individual Contact Network in a Hospital.

Duval A, Smith D, Guillemot D, Opatowski L, Temime L.

Spread of Pathogens in Healthcare Institutions and Networks: a modeling conference (SPHINx19), à Paris (France) du 24 au 26 juin 2019, communication orale pour les deux.

Table des matières

Productions scientifiques

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction	1
PARTIE 1. Antibiorésistance et infections associées aux soins.....	3
1.1 Introduction sur l'antibiorésistance	3
1.2 Comment expliquer l'augmentation de la résistance aux antibiotiques ?	3
1.3 Mode d'action des antibiotiques	5
1.4 Mécanisme de résistance des bactéries.....	6
1.4.1 L'acquisition de la résistance à l'échelle de la bactérie	7
1.4.2 Mécanismes d'action contre les antibiotiques.....	7
1.5 Les infections associées aux soins (IAS)	10
1.5.1 Les IAS dans le monde.....	10
1.5.2 Les facteurs de risque des IAS	11
1.5.3 Les différentes infections	12
1.5.4 Les bactéries multirésistantes associées aux soins	12
1.5.4.1 Transmission et réservoirs des BMR en milieu de soins	13
1.5.4.2 Les bactéries multirésistantes dans le monde	13
1.5.4.3 Les bactéries multirésistantes en Europe	14
1.5.4.4 Les bactéries multirésistantes en France.....	16
1.5.5 <i>E. coli</i> et <i>K. pneumoniae</i> BLSE : les deux principales entérobactéries multirésistantes.....	18
1.5.5.1 Description.....	18
1.5.5.2 Le problème de la multirésistance de <i>E. coli</i> et <i>K. pneumoniae</i> BLSE	19
1.5.5.3 Les gènes de résistance chez les EBLSE hospitalières.....	19
1.6 Mesures de lutte et prévention	20
1.6.1 La surveillance et signalement	21
1.6.2 La politique de formation.....	22
1.6.3 La prévention et le contrôle à l'échelle de l'hôpital	22
1.6.3.1 Les mesures de prévention.....	23
1.6.3.1.1 Mesures interindividuelles.....	23
1.6.3.1.2 Mesures environnementales.....	25
1.6.3.2 Les mesures de précautions ou de contrôles	25
1.6.3.2.1 Les précautions standards	26
1.6.3.2.2 Les précautions supplémentaires	26
1.6.3.3 Prévention et contrôle spécifique de la diffusion des BMR	27
1.6.3.3.1 Le bon usage des antibiotiques (<i>antibiotic stewardship</i>).....	27
1.6.3.3.2 L'interruption de la transmission croisée des BMR	28
PARTIE 2. Les réseaux de contact interindividuels et leur modélisation en épidémiologie des IAS	30
2.1 Généralités sur les réseaux de contact.....	30

2.1.1	Définition des réseaux de contact.....	30
2.1.2	Les grandes structures de réseaux	34
2.1.2.1	Les réseaux aléatoires	34
2.1.2.2	Les lattices	34
2.1.2.3	Les réseaux « petit-monde » (small world)	35
2.1.2.4	Les réseaux invariants d'échelle (scale-free networks)	36
2.2	Les réseaux de contact à l'hôpital.....	37
2.2.1	Définition d'un contact infectieux.....	37
2.2.2	Les différentes méthodes de récolte de données de contact à l'hôpital.....	38
2.3	Utilisation des réseaux en modélisation des IAS	41
2.3.1	La modélisation en épidémiologie des IAS.....	42
2.3.1.1	Quelques généralités.....	42
2.3.1.2	Modélisation statique ou dynamique	43
2.3.1.3	Modélisation déterministe ou stochastique.....	43
2.3.1.4	Modélisation compartimentale ou individu-centrée	43
2.3.2	L'intégration des réseaux de contact dans les modèles compartimentaux des IAS 46	
2.3.3	L'intégration des réseaux de contact dans les modèles « ABM » des IAS	47
2.3.3.1	Définition d'un ABM	47
2.3.3.2	Les ABM et la gestion du temps.....	48
2.3.3.3	Les agents	49
2.3.3.4	Les ABM à l'hôpital	49
2.3.3.4.1	Les IAS étudiées via les ABM.....	50
2.3.3.4.2	Les interventions évaluées via les ABM	51
2.3.3.5	L'utilisation des réseaux hospitalier dans la construction des ABM.....	53
PARTIE 3. Comprendre la dynamique des contacts hospitaliers pour anticiper la diffusion des BMR.....		60
3.1	L'étude i-Bird	60
3.1.1	Description des prélèvements.....	61
3.1.2	Enregistrement des contacts	63
3.2	Description de la dynamique des contacts au sein de l'hôpital	64
3.2.1	Méthodes	64
3.2.1.1	Description des réseaux de contact.....	64
3.2.1.2	Analyse descriptive des IP.....	65
3.2.1.3	Analyses statistiques.....	67
3.2.2	Résultats	68
3.2.2.1	Description des réseaux de contact.....	68
3.2.2.2	Description de la population d'étude	70
3.2.2.3	Fréquence et durée des IP par service et par catégorie	71
3.2.2.4	Tendance journalière des IP.....	73
3.2.2.5	Facteurs associés à une fréquence importante de contact journalier ou à une durée cumulée longue de contact parmi le personnel hospitalier.....	74
3.2.2.6	Facteurs associés à la forte fréquence de contact journalière ou une importante durée cumulée de contact journalière parmi les patients.....	75
3.3	Discussion	77
3.3.1	Comparaison avec l'état de l'art.....	78
3.3.2	Implications des résultats dans le contrôle de la diffusion des infections nosocomiales	78
3.3.3	Implication des résultats sur la modélisation mathématique en épidémiologie ...	80
3.3.4	Limites de l'étude.....	80

3.3.5	Conclusions	82
PARTIE 4. La diffusion des BMR au travers des IP : exemple des BLSE sur le réseau i-Bird		
		83
4.1	Introduction	83
4.2	Matériels et Méthodes	83
4.2.1	Définitions liées au portage bactérien	83
4.2.2	Evaluation de l'impact des IP sur la transmission des bactéries résistantes	87
4.2.3	Analyse de sensibilité	89
4.2.4	Identification des professions à risque :	90
4.2.5	Modélisation mathématique de la transmission dans un hôpital	91
4.3	Résultats	94
4.3.1	Colonisation à BLSE-EC et KP	94
4.3.2	Les IP expliquent-ils la transmission des BLSE-EC et KP ?	97
4.3.3	Analyses de sensibilité	99
4.3.4	Etude des professions à risque de contact dans les semaines précédant l'épisode incident de colonisation.....	103
4.3.5	Impact de l'utilisation des β -lactamines par les patients.....	104
4.3.6	Simulation de l'impact de mesures de contrôle	105
4.4	Discussion	107
4.4.1	Synthèse des résultats et comparaison avec la littérature.....	107
4.4.2	Discussion des routes de transmission pour BLSE-EC.....	109
4.4.3	Identification des professions à potentiel super-propagateur	110
4.4.4	Limites de cette étude.....	111
4.4.5	Implications des résultats dans le contrôle des maladies nosocomiales.....	112
4.4.6	Conclusion.....	113
PARTIE 5. CTCmodeler un programme de simulation de la transmission des BMR s'appuyant sur des données de contact		
		114
5.1	Introduction	114
5.2	Méthodes	115
5.2.1	Description générale et technique du programme.....	115
5.2.2	Description du modèle par agents	115
5.2.3	Description du module de calcul des paramètres	117
5.2.3.1	Calcul de paramètres à partir de données épidémiologiques.....	117
5.2.3.2	Calcul de paramètres à partir de données administratives	119
5.2.3.3	Calcul de paramètres à partir de données épidémiologiques et de contact.....	120
5.2.4	Description du module de génération de contacts.....	121
5.2.4.1	Détermination du nombre de contacts	122
5.2.4.2	Choix des individus en contact	122
5.2.4.3	Détermination de la durée des contacts	123
5.2.5	Simulation de stratégies de contrôle avec CTCmodeler	124
5.2.6	Application de CTCmodeler aux données i-Bird	124
5.2.6.1	Validation du réseau de contact simulés construit avec les données de l'étude i-Bird..	125
5.2.6.2	Evaluation de mesures de contrôle	126
5.3	Résultats	127
5.3.1	Validation du réseau de contact simulé dans l'hôpital de Berck-sur-Mer	127
5.3.2	Comparaison de l'incidence de SARM observée dans i-Bird à celle prédite avec CTCmodeler.....	132

5.3.3	Impact potentiel du <i>cohorting</i> à l'hôpital de Berck-sur-Mer	134
5.4	Discussion	136
PARTIE 6. Perspective et conclusion de la thèse		140
6.1	Principaux résultats	140
6.2	L'avenir des données de contact et leur utilisation à l'hôpital.....	142
6.3	Discussion et perspectives autour de CTCmodeler	143
6.4	Conclusion.....	145
Annexes		146
Bibliographies		161

Liste des figures

Figure 1.1. Schéma illustratif des différents modes d'action des antibiotiques.....	6
Figure 1.2. Schéma illustratif des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries.	9
Figure 1.3. Prévalence des IAS dans le monde sur la période 1995-2010, dans les pays à haut revenu (A) et dans les pays à bas revenu (B).	11
Figure 1.4. Estimation du fardeau des infections à BMR en DALYs en Europe en 2015	15
Figure 1.5. Carte européenne de la répartition d' <i>E. coli</i> (A) et <i>K. pneumoniae</i> (B) résistantes aux C3G, fluoroquinolones, céphalosporines et aminoglycosides d'après les données EARS-Net en 2017	16
Figure 1.6. Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2016 d'après les données BMR-Raisin.	17
Figure 1.7. Mesures d'asepsie en fonction des niveaux de risque infectieux données par le guide pratique de prévention des infections nosocomiales de l'OMS en 2008.	23
Figure 1.8. Mesures de lutte immédiate en cas d'épidémie proposées par le guide pratique de prévention des infections nosocomiales de l'OMS de 2008	26
Figure 2.1. Schéma des différents indicateurs issus de la théorie des graphes	33
Figure 2.2. Exemple illustratif de réseau aléatoire avec 100 nœuds connectés	34
Figure 2.3. Exemple illustratif de lattice	35
Figure 2.4. Exemple illustratif de réseau « petit-monde » proposé par Watts et Strogatz	36
Figure 2.5. Exemple illustratif d'un réseau invariant d'échelle proposé par Keeling et al.	37
Figure 2.6. Illustration d'un modèle compartimental à trois compartiments avec des paramètres démographiques de naissance ν et de mortalité μ	44
Figure 3.1. Distribution des patients et du personnel hospitalier participant à l'étude i-Bird en fonction du service et de la catégorie.	61
Figure 3.2. Distribution du nombre de jours entre deux prélèvements de mai à fin octobre 2009 en pourcentage du nombre de délais (n = 5,883)	62
Figure 3.3. Nombre de patients colonisés pour chaque entérobactérie BLSE.	63

Figure 3.4. Distribution des degrés journaliers des sous-réseaux patient-patient (ronds rouges), patient-personnel (triangles verts) et personnel-personnel (rectangles bleus).	70
Figure 3.5. Nombre d'IP distinctes par jour (A) et durée cumulée d'IP journalière (B) par catégorie	71
Figure 3.6. Matrice de contact par service	72
Figure 3.7. Matrice de durée par service	73
Figure 3.8. Evolution temporelle des IP sur une journée	74
Figure 4.1. Résultats de l'analyse de <i>clustering</i> des BLSE-EC et -KP selon le profil de résistance phénotypique à 12 antibiotiques.....	84
Figure 4.2. Procédure de comparaison entre les distances observées et permutées.....	89
Figure 4.3. Représentation du modèle compartimental.....	91
Figure 4.4. Résumé du nombre de colonisations à l'admission et d'acquisitions durant la période d'étude.....	95
Figure 4.5. Distributions des distances cas-infecteur potentiel pour BLSE-EC (A) et BLSE-KP (B) obtenues dans l'analyse des données réelles (bleu clair) et données permutées (bleu foncé).	98
Figure 4.6. Nombre d'épisodes avec une majorité de patients ou de personnels soignants parmi les intermédiaires possibles lorsque la distance cas-infecteur potentiel est égale à 2, pour BLSE-EC (A) et BLSE-KP (B).....	99
Figure 4.7. Distribution des distances cas-infecteur potentiel pour (A) BLSE-EC et (B) BLSE-KP	102
Figure 4.8. Distribution des délais entre la dernière prise d'antibiotique et le jour d'acquisition pour chaque épisode incident de colonisation.....	105
Figure 4.9. Réduction de l'incidence cumulée prédite sur 4 mois pour BLSE-EC et BLSE-KP selon les 8 scénarios illustratifs	107
Figure 5.1. Les trois modules du programme CTCmodeler.....	115
Figure 5.2. Evolution temporelle du nombre de contacts par heure pour la période du 27 juillet au 24 août 2009	129

Figure 5.3. Evolution temporelle de la durée cumulée en contact par heure pour la période du 27 juillet au 24 août 2009	130
Figure 5.4. Médiane du nombre de contacts distincts par heure pour les contacts patients-patients (en rouge), personnel-patients (en vert) et personnel-personnel (en bleu), calculée sur la période du 27 juillet au 24 août 2009 dans l'hôpital de Berck-sur-Mer.....	130
Figure 5.5. Incidence hebdomadaire obtenue avec 10 réseaux de contact simulés. L'intervalle de prédiction à 95% est représenté par des lignes pointillées	132
Figure 5.6. Incidence hebdomadaire des SARM sur la période du 6 juillet au 28 septembre 2009	133
Figure 5.7. Prévalence hebdomadaire des SARM sur la période du 6 juillet au 28 septembre 2009	133
Figure 5.8. Nombre de personnels hospitaliers prélevés par semaine.....	134
Figure 5.9. Incidence hebdomadaire prédite par le modèle avec les scénarios 1 à 5 durant la période du 6 juillet 2009 au 28 septembre 2009	135

Liste des tableaux

Tableau 1.1. Liste des bactéries résistantes classées selon la priorité pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques publiée par l'OMS en 2018.....	14
Tableau 2.1. Tableau résumant les différentes études basées sur la description des capteurs de proximité.	40
Tableau 2.2. Revue et caractéristiques des ABM hospitaliers publiés entre 2003 et 2018.....	54
Tableau 3.1. Résumé des caractéristiques moyennes journalières globales du réseau de contact : degré moyen journalier, densité, coefficient de transitivité et assortativité du réseau de contact complet et des sous-réseaux patient-patient (PA-PA), patient-personnel (PA-PE) et personnel-personnel (PE-PE).	69
Tableau 3.2. Résumé des caractéristiques moyennes journalières du réseau de contact pour les patients et le personnel soignant : degré moyen journalier, centralité intermédiaire et centralité de proximité des patients et du personnel soignant dans le réseau.	69
Tableau 3.3. Facteurs associés à la forte fréquence de contact journalière et à une forte durée de contact cumulée journalière parmi le personnel hospitalier	75
Tableau 3.4. Facteurs associés à la forte fréquence de contact journalière et à la forte durée de contact cumulée journalière parmi les patients.	77
Tableau 4.1. Caractéristiques de la population d'individus colonisé par BLSE-EC et BLSE-KP.	96
Tableau 4.2. Analyses de sensibilité sur la définition de la transmission selon une définition de référence et une définition plus stricte.	100
Tableau 4.3. Analyse de sensibilité sur la période de recherche des candidats transmetteurs dans les semaines précédant l'épisode incident de colonisation du cas	101
Tableau 4.4. Analyses de sensibilité sur la définition d'un épisode d'acquisition selon une définition de référence et une définition test.	102
Tableau 4.5. Risque des professions associées au fait d'avoir eu au moins un contact avec un cas présentant un épisode incident de colonisation dans les 4 semaines précédant son acquisition pour 9 isolats de BLSE-EC et BLSE-KP	103
Tableau 4.6. Paramètres du modèle mathématique	106

Tableau 5.1. Ensemble des paramètres utilisés par le modèle par agents.	117
Tableau 5.2. Résumé des caractéristiques des réseaux simulés avec et sans biais de capteur, du réseau pseudo-aléatoire et du réseau brut i-Bird	131
Tableau 5.3. Impact du <i>cohorting</i> dans les 5 premiers scénarios.....	135
Tableau 5.4. Résumé du <i>cohorting</i> des scénarios 6 à 31.....	136

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AI : Anti-Infectieux

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ANSP : Agence Nationale de Santé Publique

ARN : Acide RiboNucléique

ARS : Agence Régionale de Santé

ASH : Agents de Service Hospitalier

BLSE : β -Lactamases à Spectre Etendue

BMR : Bactéries MultiRésistantes

C3G : Céphalosporines de 3^{ème} Génération

CLIN : Comité en charge de la Lutte contre les Infections Nosocomiales

CNR : Centres Nationaux de Référence

CPias : Centre d'appui pour la Prévention des IAS régionaux

CRE : Entérobactéries productrices de Carbapénèmase

DALYs : Disability-Adjusted Life-Years

EARS-Net : European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

EBLSE : Entérobactéries productrices de BLSE

EC : *Escherichia coli*

EC-C3G : *Escherichia coli* résistante aux C3G

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

EOH : Equipe Opérationnelle d'Hygiène

EVC : Etat végétatif chronique

GLASS : Global Antimicrobial resistance Surveillance System, système de surveillance de la résistance aux antimicrobiens

GLM : Modèle linéaire généraliser

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

i-Bird : Individual Based Investigation of Resistance Dissemination

IC : Intervalle de Confiance

IP : Interactions de Proximité

IAS : Infections Associées aux Soins

KP : *Klebsiella pneumoniae*

KP-C3G : *Klebsiella pneumoniae* résistante C3G

Mosar: Mastering hOSpital Antimicrobial Resistance

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Onerba : Observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques

OR : Odds-Ratio

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

PLP : Protéine de Liaison à la Pénicilline

PROPIAS : Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins

RAISIN : Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales

RFID: Radio Frequency Identification Devices

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline

SPARES : Surveillance et Prévention de l'AntibioRésistance en Etablissement de Santé

USI : Unité de Soins Intensifs

Introduction

L'expansion mondiale de l'antibiorésistance est un problème majeur de santé publique. A l'heure où ces lignes sont écrites, les antibiotiques sont encore indispensables en santé humaine. Sans antibiotique, une simple plaie ou intervention chirurgicale pourrait s'avérer fatale et les traitements lourds nécessitant l'introduction de sonde ou de cathéter chez des patients fragilisés ne pourraient plus exister. En milieu hospitalier, les bactéries multirésistantes représentent un fléau pour les patients fragilisés. Les caractéristiques des établissements de soins (forte densité d'individus et notamment de patients à risque, forte utilisation des antibiotiques) favorisent en effet l'émergence et la diffusion des résistances aux antibiotiques. Limiter la dissémination de bactéries multirésistantes dans ces établissements est donc nécessaire dans la lutte globale contre la multirésistance aux antibiotiques. Pour cela, il est indispensable de bien comprendre les routes de transmission de ces bactéries.

La modélisation mathématique a largement contribué à apporter une meilleure compréhension des dynamiques épidémiques hospitalières. Cette approche permet de comprendre des phénomènes complexes grâce à un modèle simplifié. Elle renseigne sur la dynamique de propagation du pathogène et permet de prédire l'impact de futures stratégies de prévention et de contrôle.

Cependant, développer des modèles mathématiques les plus justes possibles nécessite d'avoir des données de qualité. A l'heure des nouvelles technologies, les informations disponibles sur les patients et le personnel soignant dans les hôpitaux sont de plus en plus fines et nombreuses. Ainsi, le développement récent des possibilités d'enregistrement des contacts interindividuels par des capteurs de proximité à haute résolution peut permettre d'enrichir les modèles mathématiques de dissémination. Les données de contact de proximité permettent de recréer un réseau d'interactions sociales complexes entre les individus. Comprendre la dynamique des contacts interindividuels dans les établissements de soins, c'est comprendre comment le pathogène peut diffuser et ainsi trouver la meilleure manière de le contrôler.

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse est d'étudier, au travers d'exemples concrets et appliqués, l'apport des données de contact à haute résolution pour l'étude des routes de transmission des bactéries multirésistantes à l'hôpital, ainsi que pour l'élaboration de mesures de prévention et de contrôle. Les chapitres 1 et 2 font un état de l'art sur l'antibiorésistance et les réseaux de contact dans les établissements de soins. Le chapitre 3 explore la dynamique des contacts au sein d'un établissement de soins de suite grâce aux données d'interactions de

proximité issues des capteurs RFID de l'étude i-Bird. Le chapitre 4 montre comment ces données permettent d'étudier les voies de transmission des BMR à travers l'exemple des entérobactéries. Enfin, le chapitre 5 présente CTCmodeler, un programme de simulation multi-agents de la dissémination des BMR au sein d'un hôpital. L'utilisation du programme est illustrée avec les données de l'étude i-Bird.

PARTIE 1. Antibiorésistance et infections associées aux soins

Pour comprendre la dynamique des bactéries résistantes à l'hôpital, il est nécessaire de situer le contexte de la résistance aux antibiotiques. Pour cela, après avoir introduit la notion d'antibiorésistance, nous décrirons de façon succincte les mécanismes de fonctionnement des antibiotiques et de résistance bactérienne. Puis, nous aborderons l'épidémiologie des infections associées aux soins (IAS) en général, et des IAS liées aux bactéries multirésistantes (BMR) en particulier. Enfin, les différentes mesures de prévention et de contrôle des IAS à l'hôpital seront décrites.

1.1 Introduction sur l'antibiorésistance

Les antibiotiques sont des substances chimiques qui permettent d'inhiber ou de limiter l'action de bactéries. L'utilisation de ces molécules a permis d'augmenter l'espérance de vie, de diminuer la mortalité infantile et joue un rôle important en chirurgie invasive ou en prophylaxie (e.g. chimiothérapie). Cependant, l'expansion récente de la résistance aux antibiotiques pose aujourd'hui un problème de santé publique majeur dans le monde. Les bactéries deviennent de plus en plus résistantes, voire multirésistantes, aux traitements antibiotiques, limitant le pool d'antibiotiques efficaces disponibles et conduisant même dans certains cas à de véritables impasses thérapeutiques. Des études récentes suggèrent que, si l'antibiorésistance continue à progresser au rythme actuel, elle pourrait devenir l'une des principales causes de mortalité dans le monde d'ici quelques décennies[1].

1.2 Comment expliquer l'augmentation de la résistance aux antibiotiques ?

La résistance aux antibiotiques est un phénomène aussi ancien que les antibiotiques eux-mêmes. C'est ainsi que, quelques années à peine après le début de l'utilisation du premier antibiotique (la pénicilline dans les années 1920), les scientifiques découvrent la pénicillinase. Cette hydrolase, ciblant la pénicilline et produite par la bactérie, a certainement été sélectionnée suite à l'exposition à ce même antibiotique.

Au niveau individuel, la pression de sélection exercée par l'exposition à des antibiotiques perturbe la balance de coexistence entre souches résistantes et non résistantes. En effet,

l'antibiotique augmente la concentration des souches résistantes au détriment des non-résistantes. La flore commensale de l'hôte se trouve alors perturbée par l'augmentation de nouveaux germes résistants. C'est particulièrement flagrant chez les individus fragiles traités aux antibiotiques dont le système immunitaire affaibli peine à se battre contre le pathogène[2].

Au niveau populationnel, de nombreuses études montrent une association entre consommation d'antibiotiques et antibiorésistance[3], suggérant que la surconsommation d'antibiotiques est à l'origine de l'expansion de l'antibiorésistance clinique au cours des dernières décennies. Dans ce cadre, plusieurs facteurs liés à l'exposition antibiotique peuvent être impliqués dans l'émergence et la diffusion de la multirésistance bactérienne :

- Pour un usage prophylactique ou curatif en santé humaine. Cette utilisation s'est avérée excessive dans le sens où une part importante des prescriptions d'antibiotiques n'est pas justifiée[4,5]. En médecine générale, de nombreux médecins prescrivent des antibiotiques pour des infections supposément virales ou en prévention de surinfection bactérienne potentielle chez des patients non fragiles. De plus, l'utilisation d'antibiotiques en auto-traitement par les patients, qui peut être fréquente dans certains pays[6], peut conduire à une mauvaise utilisation des antibiotiques.
- Comme « facteurs de croissance » chez les animaux d'élevage, qui a mené à une exposition massive de ces animaux partout dans le monde pendant des décennies, et se poursuit encore dans de nombreux pays[7]. Les gènes de résistance sélectionnés dans la flore animale peuvent ensuite être transmis à l'homme, soit par contact direct, soit indirectement via l'alimentation, ou encore les sols ou l'eau contaminés suite à la diffusion de ces gènes dans l'environnement.
- Comme antiparasitaire en production végétale.
- Pour un usage prophylactique ou curatif en médecine vétérinaire[2,8].
- Comme biocides pour les produits ménagers et autres produits nettoyants[9,10].

De plus, la production d'antibiotiques est elle-même source de dissémination dans l'environnement et favorise la sélection de résistance. Par exemple, une étude a montré que les rivières indiennes à proximité de la ville d'Hyderabad, dans laquelle sont situées plusieurs industries pharmaceutiques, sont polluées par la ciprofloxacine[11].

Un autre phénomène récemment étudié est lié à l'acquisition de résistance chez l'hôte : la persistance. La persistance bactérienne est la capacité d'une bactérie génétiquement

« sensible » à l'antibiotique, d'être phénotypiquement « résistante » à ce même antibiotique. Récemment, une étude a montré une corrélation entre la persistance de certaines bactéries et l'acquisition de résistance chez des souches d'*Escherichia coli*[12]. Ces bactéries persistantes faciliteraient l'émergence de résistance par mutation chromosomique ou transfert horizontal, en constituant un réservoir.

Enfin, l'utilisation des appareils médicaux peut favoriser l'apparition de biofilms bactériens. Lorsque ces biofilms sont responsables d'infections sévères, ils nécessitent de fortes doses d'antibiotiques. Ils représentent un enjeu important dans la lutte contre l'antibiorésistance. En particulier, les biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* posent un vrai problème dans la capacité de trouver un traitement efficace[13].

L'acquisition de nouvelles résistances aux antibiotiques par les bactéries est un phénomène d'équilibre qui dépend à la fois du mode d'action des antibiotiques sur la bactérie mais aussi de la manière dont celle-ci se défend. Chaque mode d'action correspond à un mécanisme de résistance de la part du microorganisme.

1.3 Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques ont deux types d'actions principales : une action bactériostatique, qui inhibe la prolifération bactérienne (tétracyclines, chloramphénicoles, macrolides) et une action bactéricide qui détruit la bactérie (pénicillines, carbapénèmes, fluoroquinolones). Ces dernières classes sont les plus couramment utilisées dans le milieu hospitalier français[14]. Ces composés peuvent intervenir à différents niveaux de la cellule procaryote (Figure 1.1). Les modes d'action principalement utilisés par les antibiotiques sont axés sur :

- Le métabolisme de l'acide folique. En inhibant les voies métaboliques de synthèse des folates (Ex : sulfaméthoxazole).
 - La réplication d'ADN. Comme par exemple en se fixant sur l'ADN gyrase ou les topoisomérases (Ex : quinolones)
 - La synthèse protéique, par fixation sur les ribosomes (Ex : macrolides, tétracycline, kanamycine)
 - La transcription, par liaison sur l'ARN polymérase (Ex : rifampicine)
 - La synthèse de la paroi. Par exemple, la pénicilline se fixe sur la protéine de liaison des pénicillines (PLP) inhibant ainsi la synthèse du peptidoglycane indispensable à la paroi bactérienne.
-

- La membrane cellulaire. Par augmentation de la perméabilité membranaire par exemple (Ex : colistine).

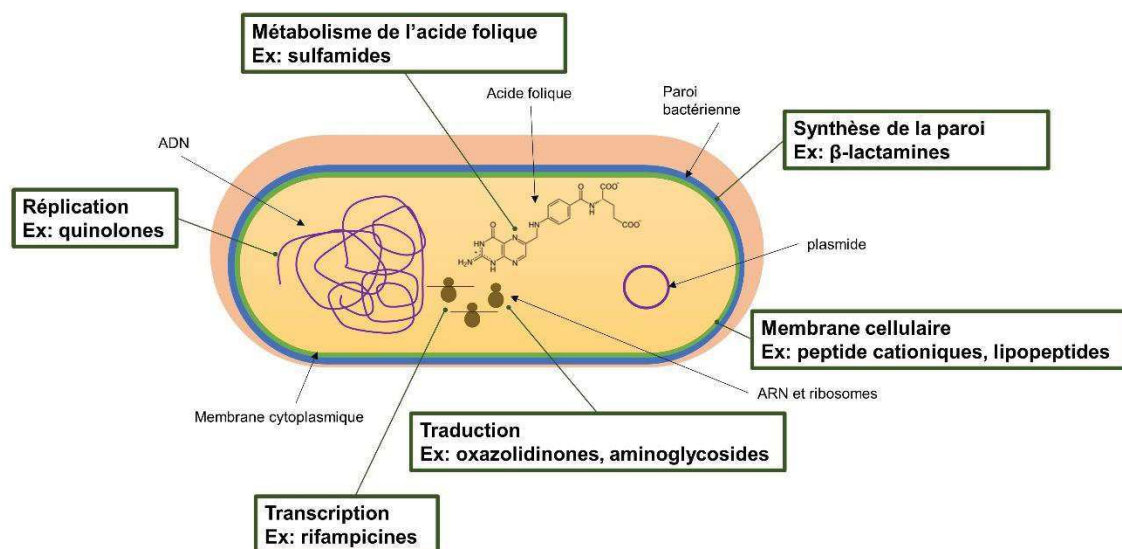


Figure 1.1. Schéma illustratif des différents modes d'action des antibiotiques. Pour chaque type d'action, un exemple de classe d'antibiotique est donné.

1.4 Mécanisme de résistance des bactéries

Le phénomène de résistance aux antibiotiques chez une bactérie, peut être naturel. Une résistance naturelle est présente dans la bactérie et fait partie de son cycle de fonctionnement. Les Mycobactéries par exemple, sont naturellement résistantes à de nombreux antibiotiques. Leur paroi riche en acide mycolique, rend difficile la pénétration de différents composés. Un autre exemple est celui de *Klebsiella pneumoniae* : cette bactérie possède un gène chromosomique produisant une hydrolase, la β -lactamase de classe A K2, qui la rend naturellement résistante aux pénicillines. De manière générale, beaucoup de gènes de résistances sont retrouvés à l'état naturel dans l'environnement. En particulier, des bactéries et des champignons fréquemment retrouvés dans les sols, sont porteurs de gènes de résistance présents aujourd'hui dans des bactéries multirésistantes hospitalières[15]. C'est le cas du gène CTX-M, producteur de β -lactamases, retrouvé chez *Kluyvera* (une bactérie de l'eau et des sols) et chez un grand nombre d'Entérobactéries d'intérêt clinique tel qu'*Escherichia coli*[16]. Des champignons, comme les Streptomycètes, produisent eux aussi des β -lactamases. D'autres bactéries présentes naturellement dans les sols possèdent aussi leur propre système de catabolisme d'antibiotiques. Ces bactéries sont principalement des *Burkholderia spp.* Ce pool

de gènes de résistance portée par différents microorganismes et potentiellement accessible à des bactéries d'intérêt clinique est appelé le « résistome » de l'environnement.

Cependant, dans la plupart des cas, la résistance aux antibiotiques est acquise.

1.4.1 L'acquisition de la résistance à l'échelle de la bactérie

Deux phénomènes entrent en jeu dans l'acquisition de la résistance : la mutation et le transfert horizontal. Premièrement, les bactéries peuvent acquérir leur résistance par mutation spontanée de gènes chromosomiques. Ces gènes chromosomiques produisent des composés ciblant des antibiotiques tels que des protéines ribosomales, des protéines impliquées dans la synthèse de la paroi ou de la membrane cellulaire ou encore impliquées dans des voies métaboliques. Deuxièmement, la transmission de gènes via des éléments mobiles comme les plasmides ou les transposons est une source d'acquisition de résistance entre bactéries de même espèce et d'espèces différentes (transmission croisée). L'exposition aux antibiotiques n'induit pas seulement une pression de sélection dans la flore de l'hôte, mais induit aussi le transfert de gènes de résistance entre bactéries[2]. Ce transfert de gènes de résistance entre bactéries d'espèces différentes dans le contexte hospitalier pose un réel problème de santé publique. Le milieu hospitalier étant propice à la concentration de différentes espèces chez des hôtes plus susceptibles.

1.4.2 Mécanismes d'action contre les antibiotiques

Plusieurs mécanismes, naturels ou acquis, peuvent conduire à une résistance bactérienne[17] (Figure 1.2) :

- Prévenir l'accès à la cible de l'antibiotique
 - *Réduire la perméabilité.* Les porines sont des protéines présentes à la surface des membranes bactériennes qui permettent l'entrée de différentes molécules telles que les antibiotiques. Ces porines, non spécifiques, sont donc une voie d'entrée possible, notamment chez les entérobactéries. Réduire la production de porine membranaire ou les remplacer par des canaux plus sélectifs sont des stratégies adoptées par les bactéries Gram négatives (dont la paroi est pauvre en peptidoglycane).
 - *Augmenter l'efflux.* Les pompes d'efflux bactériennes sont des protéines qui éjectent les substances toxiques à l'extérieur de la cellule. Augmenter leur

production permet de résister aux antibiotiques en les expulsant. La surexpression de ce type de système de pompe à efflux « substrat spécifique » est une stratégie adoptée par certaines entérobactéries hospitalières comme *Pseudomonas aeruginosa* ou par les *Staphylococcus aureus*.

- Changer la cible de l'antibiotique par mutation. Prenons l'exemple des staphylocoques résistants à la méticilline (SARM) pour lesquels la résistance à la méticilline est conférée par l'acquisition d'une cassette chromosomique *mec* (*SCCmec*). Le gène *mecA* code pour une protéine liant les pénicillines (PLP2a), empêchant ainsi leur action. En effet, le PLP est la protéine cible des β -lactamines et le PLP2a a une affinité faible pour ces antibiotiques. Ce gène est présent dans un élément mobile (la cassette chromosomique) qui s'insère dans le chromosome des bactéries. Il rend la bactérie résistante à toutes les β -lactamines, notamment à la méticilline ou à l'oxacilline[18]. Un autre gène de résistance, le gène *mecC*, a récemment été découvert. Ce gène est similaire au gène *mecA* mais ne confère pas de résistance à l'oxacilline.
- Protéger la cible. Prenons l'exemple de la résistance aux quinolones. Ces gènes sont retrouvés dans les plasmides de plusieurs pathogènes. Le gène *qnt* code pour une protéine à répétition de pentapeptides (PRPs) qui lie et protège la topoisomérase IV et l'ADN gyrase de l'action létale des quinolones.
- Modifier directement les antibiotiques :
 - Inactivation des antibiotiques par hydrolyse. Il existe plusieurs centaines d'enzymes qui dégradent et modifient les antibiotiques. C'est le cas des β -lactamases qui dégradent les β -lactamines. Les premières β -lactamases à spectre étroit ont été découvertes dans les années 40 chez *K. pneumoniae* et *E. coli*[19]. Les β -lactamases à spectre étroit ne sont actives que sur une sous-classe de β -lactamines tandis que les β -lactamases à spectre étendue (BLSE) sont actives sur plusieurs sous-classes. Elles sont capables d'hydrolyser les pénicillines et les céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} génération. D'après la classification basée sur la séquence peptidique du site enzymatique d'Amber, on distingue 4 classes de β -lactamases : A, B C et D[20]. Les différents types de β -lactamases principalement retrouvées à travers le monde sont les:
 - BLSE de type TEM (Temoneira)
 - BLSE de type SHV (Sulfhydryl Variable)
 - BLSE de type CTX-M (Céfotaximase-Munich)

- Autre classe A de BLSE : PER (Pseudomonas Extended Resistance), VEB (Vietnam Extended spectrum β -lactamases), GES (Guyana Extended Spectrum β -lactamases), SFO (Serratia Fonticola), BES (Belgium Extended Spectrum β -lactamases) et TLA (Tlahuicas).
 - BLSE de type OXA (Oxacilinase)
 - β -lactamases AmpC.
 - Carbapénèmases
- Inactivation par transfert de groupe chimique. Empêche la fixation de l'antibiotique sur sa cible en lui rajoutant des groupements chimiques. Les antibiotiques de type aminoglycosides sont particulièrement concernés par ce type de résistance par acétylation de l'antibiotique réduisant l'avidité pour la cible.

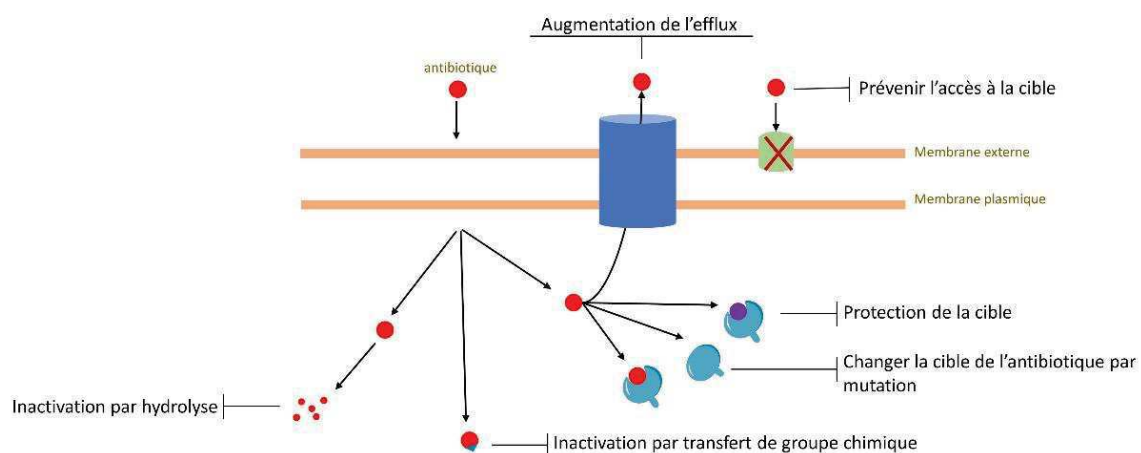


Figure 1.2. Schéma illustratif des différents mécanismes de résistance aux antibiotiques chez les bactéries.

Plusieurs mécanismes de résistance différents peuvent être impliqués simultanément dans l'antibiorésistance. L'acquisition d'une résistance à une classe antibiotique peut parfois s'accompagner d'une résistance à d'autres classes, notamment lorsque l'acquisition de celle-ci se fait par un plasmide. C'est le cas par exemple des plasmides CTX-M qui portent souvent d'autres gènes de résistance (aminosides, tétracycline, sulfamide et triméthoprim). La transmission via les plasmides rend plus facile la dissémination de plusieurs gènes de résistance différents, conduisant au problème actuel de la multirésistance en particulier à l'hôpital.

1.5 Les infections associées aux soins (IAS)

1.5.1 Les IAS dans le monde

Une IAS est définie comme une infection acquise par un patient pendant qu'il reçoit des soins ou suite à ces soins. Elle est définie comme une infection nosocomiale lorsqu'elle est contractée au moins 48h après admission dans un établissement de soins[21]. Les IAS sont un enjeu mondial de santé publique. D'après le rapport de l'OMS de 2011 sur le poids des IAS dans le monde, la prévalence de ces infections à l'échelle hospitalière varie de 5.7% à 19.1% suivant les pays[21] (Figure 1.3). Elles augmentent la morbidité et la mortalité dans les établissements de soins et entraînent un surcoût financier. Elles prolongent la durée de séjour à l'hôpital, provoquent des invalidés de longue durée, augmentent le risque de développement de résistances aux antibiotiques ainsi que le nombre de décès[21]. Le coût additionnel des IAS est préoccupant pour les systèmes de santé, mais aussi pour les patients et leurs familles. L'augmentation de la durée de séjour est le facteur principal de surcoût pour le patient. Cette augmentation a été estimée à 8.2 jours pour une infection au site opératoire jusqu'à 19.8 jours en chirurgie orthopédique[21]. Il faut ajouter les coûts indirects liés à la perte de journées de travail, mais aussi aux médicaments et aux examens supplémentaires[22].

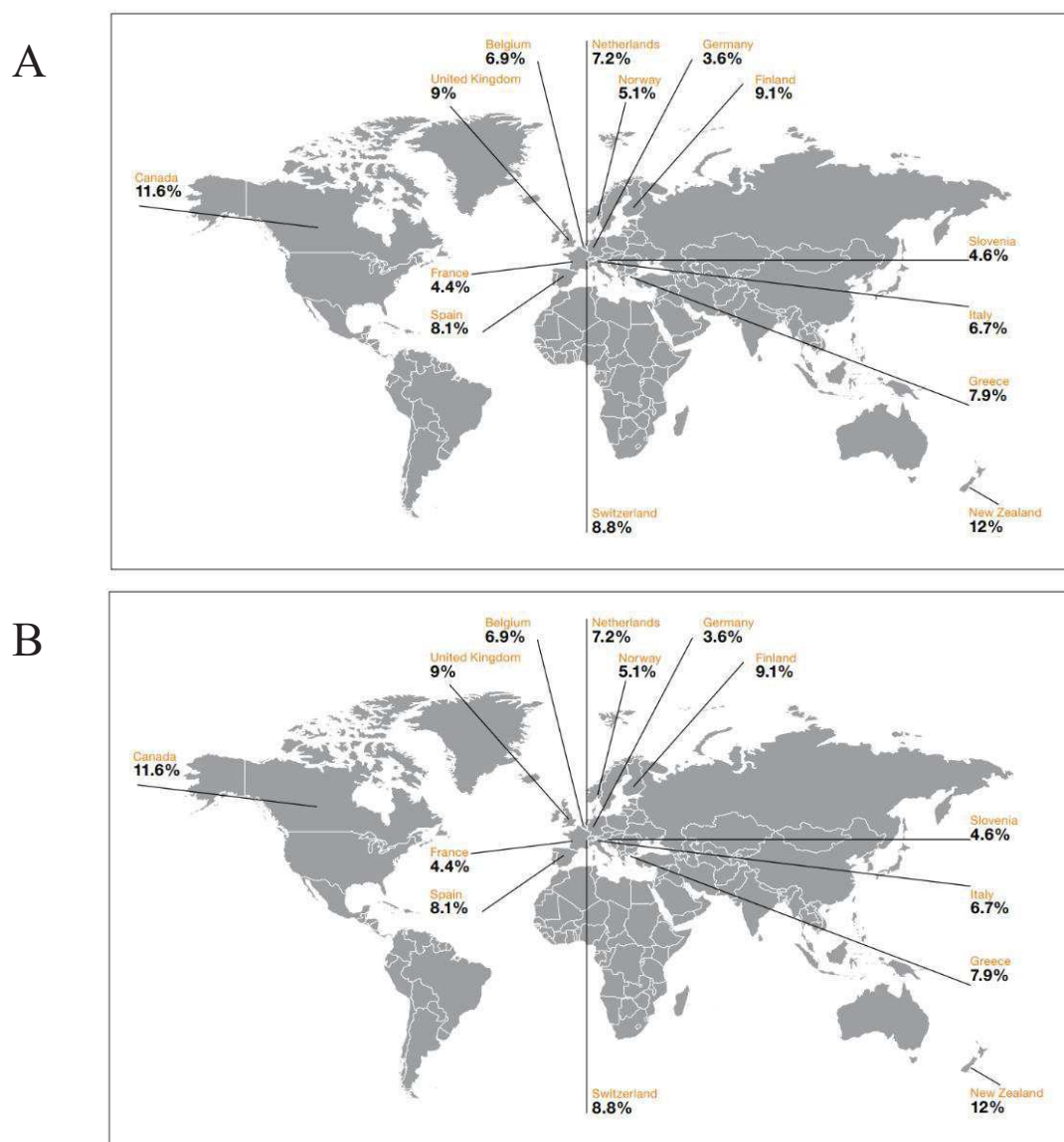


Figure 1.3. Prévalence des IAS dans le monde sur la période 1995-2010, dans les pays à haut revenu (A) et dans les pays à bas revenu (B)[21]. Ces illustrations sont issues du rapport de l'OMS sur la situation mondiale des IAS de 2011.

1.5.2 Les facteurs de risque des IAS

Plusieurs variables entrent en jeu dans l'apparition d'IAS. Ces variables peuvent être liées aux microorganismes (résistance aux antibiotiques, virulence, inoculum), à la vulnérabilité du patient ou à l'environnement et aux soins qui lui sont prescrits[23]. Au niveau mondial, les facteurs de risques associés aux IAS dépendent de ces facteurs mais aussi de la zone géographique de l'établissement de soins. Certains facteurs tels que la malnutrition, la pauvreté et le manque d'hygiène sont plus fréquemment retrouvés dans les pays à faible et moyen revenus[21,24,25].

Les principaux facteurs de risque liés aux patients sont[23] :

- Les pathologies chroniques (diabète, insuffisance rénale, immunodépression, ...)
- Certaines pathologies aiguës (polytraumatisme, brûlure, ...)
- Un état nutritionnel perturbé
- L'âge (plus de 65 ans)
- Le faible poids à la naissance

Les principaux facteurs de risque liés aux soins sont[23] :

- Le service d'admission (plus de risques aux urgences, en réanimation, dans les unités de soins intensif (USI)), principalement en lien avec les soins effectués dans ce type de service et à l'état des patients qui y sont admis
- La durée de séjour (plus de 7 jours d'hospitalisation)
- Des transferts fréquents
- Les interventions chirurgicales
- Les actes invasifs (endoscopie, pose de cathéter, dialyse, perfusion, ponction, ...)
- Certains traitements (corticothérapie prolongée, radiothérapie, ...)
- Une insuffisance dans l'organisation des soins (hygiène des mains déficiente, stérilisation inefficace, désinfection insuffisante, antibiothérapie mal conduite, faible ratio personnel/patient...)

1.5.3 Les différentes infections

Les IAS sont principalement des infections du tractus urinaire, des infections du site opératoire, des pneumopathies nosocomiales comme des infections associées à la ventilation artificielle et des bactériémies. D'autres infections sont possibles mais moins fréquentes : les infections de la peau et des tissus mous, la gastro-entérite (infection nosocomiale la plus fréquente chez les enfants, surtout à cause de *C. difficile*), les sinusites et infections ORL (Oto-Rhino-Laryngologie), ou les infections de l'appareil génital après accouchement.

1.5.4 Les bactéries multirésistantes associées aux soins

Les BMR sont l'une des principales causes d'IAS et d'infections communautaires chez l'homme[26]. L'expansion de la résistance bactérienne ces dernières années, en particulier de la résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), fluoroquinolones et

carbapénèmes[27,28] augmente la morbidité et la mortalité liées aux infections nosocomiales, compliquant le traitement des patients infectés. Une étude de l'OMS a ainsi conclu à un risque relatif de décès de l'ordre de 2 chez les patients infectés par des souches résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération d'*E. coli*, par rapport aux patients infectés par des souches sensibles ; ce risque relatif était de 1.6 pour les SARM[27]. L'émergence récente de la résistance à la colistine parmi les bactéries Gram négatives est notamment un problème majeur[29], la colistine étant un antibiotique de dernier recours utilisé en cas de multirésistance.

1.5.4.1 Transmission et réservoirs des BMR en milieu de soins

Les BMR nosocomiales peuvent être acquises par un patient depuis plusieurs sources :

- **La propre flore du patient**, par transfert de bactéries vers un site différent de leur habitat naturel. Ainsi, un transfert de bactéries commensales de la flore intestinale vers la flore urinaire peut être à l'origine d'une infection urinaire. Les bactéries présentes naturellement dans les voies digestives sont également fréquemment responsables d'infections du site opératoire.
- **La flore d'un autre patient ou d'un membre du personnel**. Le transfert de bactéries entre individus peut se faire de différentes façons :
 - Par contact direct (mains, salive, liquide biologique)
 - Par contact indirect, souvent aéroporté (gouttelette, poussière contaminée).

Le personnel soignant peut être un porteur transitoire de la bactérie, transmettant celle-ci entre les différents patients[30].

- **L'environnement**. Certaines bactéries, comme les entérobactéries, peuvent survivre plusieurs jours à plusieurs mois dans l'environnement[31,32]. L'environnement hospitalier est lui-même source de nombreuses bactéries : l'eau et les milieux humides (*Pseudomonas aeruginosa*), le linge, le matériel médical et les locaux, les aliments et les poussières fines.

1.5.4.2 Les bactéries multirésistantes dans le monde

En mars 2018, l'OMS a publié une liste de bactéries résistantes pour lesquelles la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques sont cruciaux[33]. Cette liste est basée sur différents critères : la mortalité induite par la bactérie, son impact dans les établissements de soins et dans la communauté, son caractère transmissible, la prévalence de la résistance, la

tendance à acquérir des gènes de résistances sur 10 ans, l'impact des préventions dans les établissements de soins et en communauté, la possibilité de traitement disponible, le développement récent et en cours de nouveaux antibiotiques. Comme indiqué dans le Tableau 1.1, *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes, *Pseudomonas aeruginosa* résistant aux carbapénèmes et les Entérobactéries C3G et résistantes aux carbapénèmes sont classées en priorité 1. Les deux principales entérobactéries circulant dans le monde sont *E. coli* et *K. pneumoniae*[27].

De manière générale, le coût de l'antibiorésistance est estimé à 1.5 milliard d'euros par an en Europe[34] et entre 21 et 34 milliards par an aux Etats-Unis[27].

Tableau 1.1. Liste des bactéries résistantes classées selon la priorité pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques publiée par l'OMS en 2018.

Priorité 1 : cruciale	<i>Acinetobacter baumannii</i> , résistant aux carbapénèmes <i>Pseudomonas aeruginosa</i> résistant aux carbapénèmes Enterobacteriaceae, résistantes aux carbapénèmes ou aux C3G
Priorité 2: forte	<i>Enterococcus faecium</i> , résistant à la vancomycine <i>Staphylococcus aureus</i> , résistant à la méthicilline, résistant à la vancomycine <i>Helicobacter pylori</i> , résistant à la clarithromycins <i>Campylobacter spp</i> , résistant aux fluoroquinolones <i>Salmonella spp</i> résistant aux fluoroquinolones <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , C3G, résistant aux fluoroquinolones
Priorité 3: moyenne	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , pénicilline non-susceptible <i>Haemophilus influenzae</i> , résistant à l'ampicilline <i>Shigella spp</i> , résistant aux fluoroquinolones

1.5.4.3 Les bactéries multirésistantes en Europe

En Europe, le principal système de surveillance des BMR est l'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Ce système de surveillance récolte depuis 1998 des données sur la résistance aux antibiotiques en santé humaine. Ce réseau est coordonné depuis 2010 par l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Une récente analyse basée sur les données EARS-net de 2015 a estimé que, sur l'année, 671,689 infections (intervalle d'incertitude de 95% : 583,148–763,966) étaient imputables à des BMR en Europe. Parmi ces infections, 426,277 étaient des IAS. La même étude a estimé un total de 33,110 (28,480–38,430) morts attribuables aux BMR et 874,541 (768,837–989,068) DALYs (disability-adjusted life-years, espérance de vie corrigée de l'incapacité) associés (Figure 1.4). Ces infections touchent principalement les enfants de moins d'un an et les personnes âgées de plus de 65 ans, et auraient augmenté en Europe depuis 2007, particulièrement en Italie et en Grèce. L'étude met aussi en évidence un fardeau croissant de *K. pneumoniae* résistantes aux

carbapénèmes en termes de nombre d'infections et de morts depuis 2007, suivi par celui des *E. coli* résistantes aux carbapénèmes, des EC-C3G et des KP-C3G.

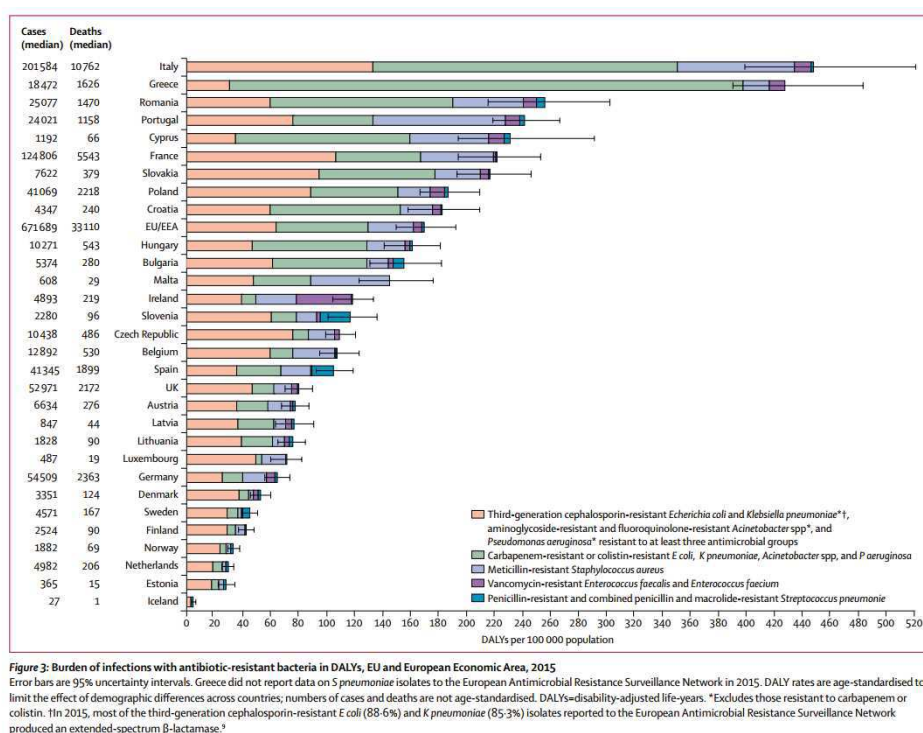


Figure 1.4. Estimation du fardeau des infections à BMR en DALYs en Europe en 2015[35].

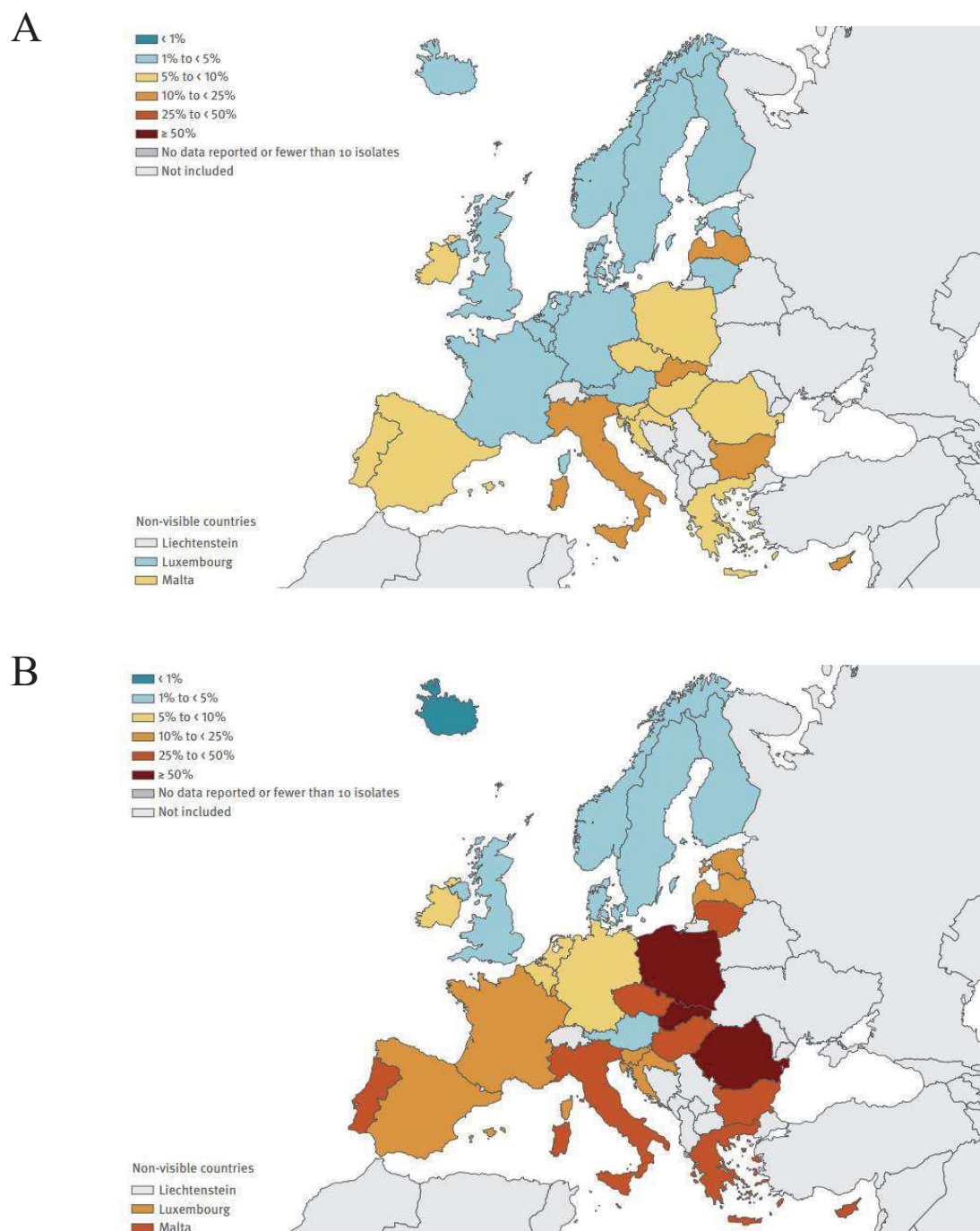


Figure 1.5. Carte européenne de la répartition d'*E. coli* (A) et *K. pneumoniae* (B) résistantes aux C3G, fluoroquinolones, céphalosporines et aminoglycosides d'après les données EARS-Net en 2017.

1.5.4.4 Les bactéries multirésistantes en France

En France, un programme national de surveillance des BMR dans les établissements de soins, BMR-RAISIN (pour réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales), est en place ; il surveille les SARM et les entérobactéries productrices de BLSE

(EBLSE)[36], à cause de la morbidité et mortalité associées, du surcoût qu'elles engendrent, de leur caractère commensal et clonal, et du fait qu'elles transfèrent facilement leur matériel génétique. Le dernier rapport de ce programme de surveillance, qui date de 2016, estime que la densité d'incidence globale des SARM était alors de 0.24 pour 1000 journées d'hospitalisation (JH). Elle était plus élevée en court séjour et en réanimation. Il montre aussi que, depuis 2002 la densité d'incidence des SARM a globalement diminué de 62%. A l'inverse, pour les EBLSE, la densité d'incidence était de 0.71 pour 1000 JH en 2016, et a été multipliée par 5.4 depuis 2002 (Figure 1.6). Enfin, la proportion d'*E. coli* au sein des EBLSE a augmenté de 19 à 58%.

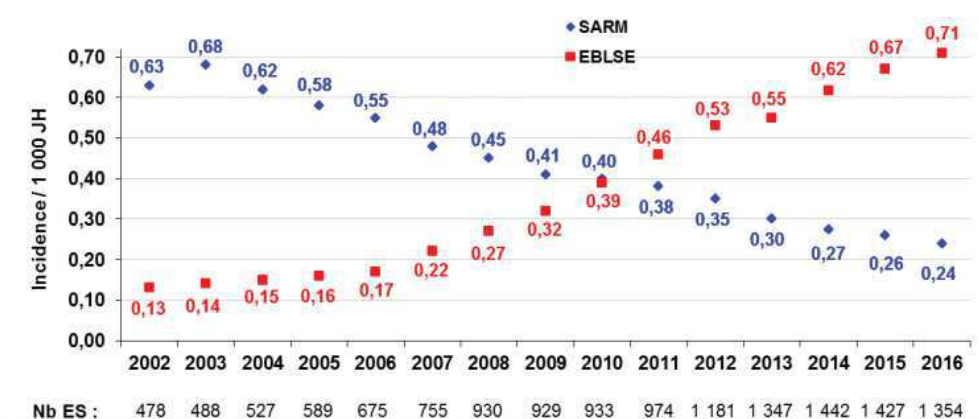


Figure 1.6. Densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1000 JH entre 2002 et 2016 d'après les données BMR-Raisin. Pour chaque année, le nombre d'établissements de soins (ES) impliqués dans la récolte des données est précisé.

Cette augmentation des EBLSE, en particulier d'*E. coli*, est préoccupante. *E. coli* est la première espèce isolée parmi les BLSE (57.7%) devant *K. pneumoniae* (24.9%), *E. cloacae* (11.1%) et *E. aerogenes* (1%). Les EBLSE, en particulier *E. coli*, sont retrouvées à la fois dans les établissements de soins et la communauté. Cette double localisation leur confère un potentiel de réservoir pour l'émergence de nouvelles résistances. En particulier, la résistance aux carbapénèmes déjà constatée (0.50% de prévalence en France[37]) est alarmante.

Une enquête de prévalence des IAS et des traitements aux anti-infectieux (AI) est réalisée tous les 5 ans en France. Elle mesure la prévalence et décrit les caractéristiques des IAS et des traitements AI dans les établissements de santé en France pour un jour donné[37]. La dernière enquête sur la prévalence nationale des IAS de 2017 montre qu'entre 2012 et 2017 la prévalence des patients infectés est restée stable (alors qu'une diminution de 10% avait été observée pour 2006-2012). Cette étude indique aussi que 15.6% (IC 95% : 14.22 – 16.06) des patients en établissement de soins sont traités aux antibiotiques. La prévalence des patients infectés était

de 4.98% (IC 95% : 4.62 – 5.36). Les patients âgés de 65 à 84 ans ont un risque 2.5 fois plus élevé d'être infecté par une IAS, ils représentent en tout 56% des patients hospitalisés. Parmi les patients de plus de 65 ans, 58% présentent une infection par une BMR en 2016[38]. Les 4 infections les plus fréquentes sont les infections urinaires (28.47% ; IC 95% : 26.5 – 30.53), les infections du site opératoire (15.92% ; IC 95% : 14.32 – 17.66), les pneumonies (15.63% ; IC 95% : 13.96 – 17.46) et les bactériémies (11.43% ; IC 95% : 10.01 – 13.03), représentant au total 71.45% des sites infectieux documentés. Ce qui est cohérent avec les chiffres internationaux. Dans les services de réanimation, près d'un patient sur 4 est porteur d'une IAS et un patient sur 10 présente une infection. Les patients avec un dispositif invasif ont un risque d'être infecté de plus de 4.6 fois supérieur à celui des patients non porteurs d'un tel dispositif. En cohérence avec les données BMR-RAISIN, les bactéries les plus fréquentes sont les entérobactéries (49.9%) et les SARM (33.5%). Parmi les entérobactéries, *E. coli* (76.5%) et *K. pneumoniae* (17%) sont les plus répandues[38]. Concernant la consommation en antibiotique, sur la période de 2009 à 2016, la consommation a diminué de 2.6% mais reste encore élevée. Les antibiotiques les plus utilisés sont l'association amoxicilline et acide clavulanique (30.4%), l'amoxicilline (18.3%), les fluoroquinolones (10.4%) et les C3G (9.5%).

De manière générale, une étude récente estime que le coût de l'antibiorésistance en France atteint les 109 millions d'euros en 2016, avec en moyenne une durée de séjour à l'hôpital plus élevée (de 1.6 jours) pour les patients porteurs d'une BMR[39]. Les auteurs expliquent de plus que ce surcoût est sans doute sous-estimé et qu'il pourrait être plus élevé si tous les cas étaient identifiés (jusqu'à 290 millions d'euros).

1.5.5 *E. coli* et *K. pneumoniae* BLSE : les deux principales entérobactéries multirésistantes

1.5.5.1 Description

E. coli est une bactérie intestinale très communément portée dans les populations humaines. C'est aussi la cause la plus fréquente de bactériémie et d'infections du tractus urinaire en Europe. *E. coli* est aussi associée à des infections intra-abdominales et à des méningites chez les nouveaux nés. Elle est à la fois responsable d'infections d'origine communautaire et d'IAS.

K. pneumoniae est retrouvée principalement dans le tractus gastro-intestinal, la peau et les voies respiratoires. La majorité des infections causées par *K. pneumoniae* sont des IAS et peuvent se reprendre rapidement entre les patients via le personnel hospitalier. Cette bactérie est

responsable d'infections urinaires, respiratoires basses et abdominales ainsi que de bactériémies.

1.5.5.2 Le problème de la multirésistance de *E. coli* et *K. pneumoniae* BLSE

K. pneumoniae possède une β -lactamase de classe A codée dans le chromosome (contrairement à EC) et est donc intrinsèquement résistante aux aminopénicillines. Beaucoup de nouveaux variants de BLSE sont trouvés initialement chez *K. pneumoniae* et sont ensuite trouvés chez *E. coli*. Les carbapénèmes sont souvent utilisés comme traitement pour les infections sévères à *K. pneumoniae*. La résistance aux carbapénèmes est donc un réel problème dans le traitement de ces infections. Les gènes codant pour les carbapénémases sont surtout plasmidiques et peuvent être échangés entre entérobactéries. En cas de résistance aux carbapénèmes par des entérobactéries productrices de carbapénémase (CRE), l'utilisation de la colistine est recommandée. Cependant, comme indiqué précédemment, une résistance s'est développée récemment. En effet, un plasmide transférable porteur de gènes de résistances à la colistine (*mcr-1*) a été retrouvé chez l'homme et l'animal en Chine[29,40] et s'est rapidement disséminée dans le monde, notamment en France[41].

Chez *E. coli* et les *K. pneumoniae*, la résistance combinée à différents groupes antimicrobiens est fréquente. D'après une récente étude sur la prévalence d'*E. coli* en Europe, une légère augmentation pour la résistance aux C3G de 14.2% en 2014 à 14.9% est observable en 2017. En Europe, plus de la moitié (58.2%) des *E. coli* sont résistantes à au moins un groupe d'antibiotiques (aminopénicilline, fluoroquinolones, C3G, aminoglycosides et carbapénème, (Figure 1.5A). Au moins 34.1% des *K. pneumoniae* sont résistantes à un antibiotique de surveillance (fluoroquinolones, C3G, aminoglycoside et carbapénème Figure 1.5B).

1.5.5.3 Les gènes de résistance chez les EBLSE hospitalières

Avant 1989, les premiers gènes de résistance BLSE, dérivés de TEM et SHV, étaient principalement présents en Allemagne et en France. C'est d'ailleurs en France qu'a été proposé le test de détection des BLSE par un test de synergie entre l'acide clavulanique et les C3G. Les BLSE de type TEM ou SHV sont des enzymes produites par des souches majoritairement nosocomiales responsables pour certaines d'épidémies hospitalières ou encore dans des structures de soin de long séjour. En 1989, les première β -lactamases non-TEM et non-SHV ont été découvertes : les CTX-M dérivant de gènes de β -lactamases chromosomiques de

Kluyvera. On compte aujourd'hui plus de 90 CTX-M. Les CTX-M ont mondialement diffusé jusqu'à devenir les BLSE majoritaires. La plupart des CTX-M confèrent un haut niveau de résistance au céfotaxime et à la ceftriaxone. La plupart des souches productrices de CTX-M sont non seulement résistantes à la majorité des β -lactamines, mais également à de nombreuses familles d'antibiotiques comme les fluoroquinolones, les aminosides, le cotrimoxazole, les tétracyclines ou encore le chloramphénicol[16].

Le milieu hospitalier abrite des conditions favorables à l'émergence des BMR en général et des EBLSE en particulier : la consommation d'antibiotiques à large spectre, le nombre important de patients fragilisés et le manuportage par le personnel soignant. C'est particulièrement le cas pour les établissements de soins de suite ou de rééducation qui offrent des conditions particulièrement favorables à la diffusion des BLSE. En effet, les patients de ce type d'établissement présentent de nombreux facteurs de risque tels que l'âge, la dépendance fonctionnelle, le port de sonde urinaire et la prise fréquente d'antibiotiques. Depuis le début des années 2000, la densité d'incidence des BLSE a augmenté en court et long séjour, avec une proportion plus importante d'*E. coli* dans les longs séjours, pour certains appartenant au même clone[16]. La plupart produisaient CTX-M-15

1.6 Mesures de lutte et prévention

La prévention des infections nosocomiales est indispensable à l'échelle mondiale, européenne et française. L'OMS publie des guides, à disposition de tous, sur les bonnes pratiques de prévention et de contrôle des infections nosocomiales tel que « Lignes Directrices sur les Principales Composantes des Programmes de Prévention et de Contrôle des Infections »[42]. En France, depuis 2017, c'est le programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (PROPIAS) qui sert de base pour la prévention des IAS. Ce programme s'appuie sur le parcours de santé du patient (établissements de santé, établissements médicaux-sociaux et soins de ville). Il s'articule sur trois axes :

- Axe 1 : Développer la prévention des IAS tout au long du parcours de santé, en impliquant les patients et les résidents.
 - Axe 2 : Renforcer la prévention et la maîtrise de l'antibiorésistance dans l'ensemble des secteurs de l'offre de soins.
 - Axe 3 : Réduire les risques infectieux associés aux actes invasifs tout au long du parcours de santé.
-

Le PROPIAS prend également en compte le plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016

1.6.1 La surveillance et signalement

Pour lutter contre les IAS, il est nécessaire d'avoir de solides programmes de surveillance, à la fois au niveau national et international. C'est pourquoi, en 2015, le système de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS), soutenu par l'OMS, a été créé pour collecter, analyser et communiquer des données mondiales sur la résistance aux antibiotiques. Depuis 2001, la France a recours à un dispositif de signalement des IAS par les établissements de santé. Ce signalement a pour objectif d'alerter les autorités sanitaires et les CPias (Centre d'appui pour la prévention des IAS régionaux) afin que les ARS (agence régionale de santé) puissent rechercher l'origine de l'IAS. Il permet aussi d'apporter une aide pour les établissements (évaluation des risques, investigation, prise en charge des patients exposés, ...) et d'assurer le suivi pour proposer d'éventuelles recommandations nationales si besoin. Le signalement des IAS est réalisé par les établissements de santé via le e-SIN, un outil informatique.

La surveillance et la prévention des IAS en France se fait sur plusieurs niveaux :

- **Au niveau de l'établissement de soin.** Chaque établissement est doté d'un comité en charge de la lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) et d'une équipe opérationnelle d'hygiène (EOH)
- **Au niveau régional.** Depuis 2017 ce sont 17 CPias qui coordonnent la prévention et le signalement des IAS dans tous les secteurs de soins.
- **Au niveau national.** Le comité de suivi du PROPIAS en lien avec l'agence nationale de santé publique (ANSP), le ministère de la santé et le haut conseil de santé publique (HCSP) coordonnent et assurent le suivi du programme national de prévention des IAS. Les centres nationaux de référence (CNR) sont quant à eux sollicités dans le cadre du réseau de surveillance pour leurs expertises microbiologiques. Toutes les informations concernant la résistance bactérienne aux antibiotiques en France sont rassemblées et analysées par l'observatoire national de l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Onerba).

1.6.2 La politique de formation

Chaque catégorie professionnelle travaillant dans un établissement hospitalier reçoit une formation à la prévention des risques d'infections et aux bonnes pratiques d'hygiène. Cette formation est à la fois initiale (au cours du cursus) et continue. Des contrôles qualités d'évaluation de ces formations sont réalisés par des équipes internes ou des prestataires externes et un rapport est transmis au CLIN. Des formations spécifiques en hygiène hospitalière sont obligatoires pour les personnels médicaux, médicotechniques et paramédicaux exerçant des responsabilités dans la politique d'hygiène hospitalière.

1.6.3 La prévention et le contrôle à l'échelle de l'hôpital

Les IAS et particulièrement les BMR peuvent coloniser et infecter les patients mais aussi le personnel soignant. Tous les acteurs du secteur doivent contribuer à réduire le risque d'infection. Les mesures de prévention et de contrôle des IAS doivent prendre en compte l'établissement, le personnel et sa formation, le matériel et la direction de l'hôpital.

Les plans de prévention hospitalière s'orientent sur plusieurs axes :

- Limiter la transmission entre patients pendant les activités de soins
- Limiter le risque infectieux lié à l'environnement
- Protéger les patients par l'utilisation appropriée et raisonnée d'AI, par l'alimentation et la vaccination
- Limiter le risque d'infection endogène en réduisant les gestes invasifs
- Surveiller les infections, identifier et maîtriser les épidémies
- Prévenir le risque infectieux pour le personnel hospitalier
- Renforcer les bonnes pratiques de soins en assurant la formation continue du personnel

Comme nous l'avons vu précédemment, l'acquisition d'une IAS dépend à la fois des facteurs propres au patient et des interventions pratiquées sur celui-ci. Ainsi, les mesures de prévention diffèrent en fonction du risque d'acquisition (Figure 1.7).

Un risque est minimal lorsque le patient ne présente pas de maladie sous-jacente ou n'est pas immunodéprimé et lorsque l'intervention n'est ni invasive ni ne conduit à une exposition à des liquides biologiques.

Un risque est moyen lorsque le patient est infecté ou s'il présente des facteurs de risque (âge, cancer, ...) et que le type d'intervention expose à des liquides biologiques ou des procédures invasives non chirurgicales.

Enfin, un risque est élevé lorsque le patient est immunodéprimé ou polytraumatisé, transplanté, grand brûlé et que l'intervention est chirurgicale ou de nature invasive à haut risque (cathéter veineux central, tubage endotrachéal...)[22].

TABEAU 2. **Mesures d'asepsie appropriées pour les différents niveaux de risque infectieux**

Risque infectieux	Asepsie	Antiseptiques	Mains	Vêtements	Dispositifs*
1 Minimal	Propreté	Aucun	Lavage des mains simple ou désinfection par friction	Vêtements ordinaires	Propres ou désinfectés (niveau intermédiaire ou bas)
2 Moyen	Asepsie	Antiseptiques standard	Lavage hygiénique des mains ou désinfection par friction	Protection contre le sang et les liquides biologiques, selon le cas	Désinfecté (stérile ou niveau élevé)
3 Élevé	Asepsie chirurgicale	Produits spécifiques	Lavage chirurgical des mains ou désinfection chirurgicale par friction	Tenue chirurgicale : blouse, masque, coiffe, gants stériles	Désinfecté (stérile ou niveau élevé)

* Tous les dispositifs pénétrant dans une cavité stérile doivent être stériles.

Figure 1.7. Mesures d'asepsie en fonction des niveaux de risque infectieux données par le guide pratique de prévention des infections nosocomiales de l'OMS en 2008[22].

1.6.3.1 Les mesures de prévention

Les mesures de prévention sont mises en place pour limiter la dispersion de BMR au quotidien afin de protéger les patients et le personnel hospitalier. A l'instar des mesures de contrôle qui sont rajoutées aux mesures de prévention en cas d'épidémie ou de présence de patients à risque.

1.6.3.1.1 Mesures interindividuelles

Décontamination des mains. D'après l'OMS, « l'hygiène des mains aux bons moments sauve des vies ». C'est pourquoi, chaque établissement se doit d'avoir une politique et des procédures écrites pour le lavage des mains. Les bonnes pratiques de lavage de mains dépendent du risque de transmission. Si le risque est minimal ou moyen, le lavage doit être fait avec un savon antiseptique ou par désinfection hygiénique à l'aide d'une solution hydro-alcoolique selon les recommandations de l'OMS[43]. Si le risque est élevé (soins chirurgicaux), le lavage des avant-bras est nécessaire et le temps de friction est rallongé. Le lavage de mains du personnel hospitalier au cours du soin se fait avant de toucher le patient, avant un geste antiseptique, après

un risque d'exposition à un liquide biologique, après avoir touché un patient et après avoir touché l'environnement d'un patient.

Malheureusement, l'adhérence du personnel de soins aux recommandations d'hygiène des mains (aussi appelée *compliance*) est encore souvent trop faible, pour différentes raisons : l'absence d'installation facilement accessible, les allergies aux produits de lavage des mains, la connaissance insuffisante des risques et procédures, une durée de lavage recommandée trop longue, le manque de temps, etc.

Hygiène personnelle : les ongles doivent être coupés court, les cheveux longs attachés, pas de faux ongles, barbe et moustache taillées, etc.

Tenue vestimentaire : Le personnel peut porter un uniforme, une blouse ou des vêtements ordinaires selon son risque d'exposition aux IAS. Dans certaines unités de soins un uniforme peut être requis. Les vêtements devront être propres et changés en cas de souillure.

Masque. Les masques en coton, à gaz ou en papier sont inefficaces. Les masques en papier avec un matériau synthétique filtrant sont efficaces contre les microorganismes. Ils sont utilisés à la fois pour la protection du personnel (transmission aéroportée de patient porteur d'infection nosocomiale) et pour la protection du patient (patient immunodéprimé, patient en salle d'opération, geste invasif à risque, ...).

Gants : les gants sont utilisés dans des situations multiples : protection des patients (soins, chirurgie, ...), en cas de possible contamination par les mains, protection du personnel (contact avec des patients porteurs de maladies transmissibles par contact).

Isolement géographique. Nécessite une chambre individuelle et/ou une zone de regroupement des patients porteurs de BMR dans l'hôpital. Les entrées dans les chambres isolées sont limitées ainsi que la circulation des patients porteurs.

Cohorting. Le *cohorting* consiste à affecter spécifiquement des personnels soignants aux patients infectés/colonisés. Il peut aussi s'agir, de manière plus générale, d'une allocation du personnel qui vise à limiter le nombre de patients partagés entre plusieurs soignants différents en affectant, dans la mesure du possible, chaque patient à un unique soignant d'une catégorie donnée.

Chimio-décontamination des patients porteurs. L'efficacité de cette technique à l'aide d'antibiotiques ou d'antiseptiques est mal établie. Elle ne constitue qu'une mesure d'appoint limitée dans le temps et décidée après avoir évalué les inconvénients potentiels.

1.6.3.1.2 Mesures environnementales

L'objectif est de limiter les possibilités de transmission des microorganismes par le biais des dispositifs médicaux et en limitant les apports contaminants provenant de l'eau, des aliments, de l'air, des surfaces et des déchets hospitaliers. Chaque établissement doit avoir des procédures écrites régulièrement mises à jour pour réduire la transmission par l'environnement.

Nettoyage de l'environnement hospitalier. 90% des microorganismes se trouvent dans la poussière. Le nettoyage de routine permet d'éliminer cette poussière. L'hôpital peut être divisé en 4 zones selon la vulnérabilité des patients et les mesures de nettoyages appropriées : zone A : pas de présence de patient, un nettoyage ménager courant suffit. Zone B : soins aux patients non infectés ni hautement vulnérables, le nettoyage ne doit pas soulever de poussière. Zone C : patients infectés (salle d'isolement), le nettoyage doit se faire avec une solution détergente et le matériel utilisé doit être différent pour chaque salle. Zone D : patients hautement vulnérables (bloc opératoire, salle d'accouchement, unité de soin intensif, services de traumatologie, ...), le nettoyage est similaire à la procédure suivie en zone C.

Utilisation d'eau chaude/surchauffée : alternative à la désinfection de certains objets (ustensile de cuisine, linge, ...).

Désinfection/stérilisation du matériel utilisé par le patient. Par exemple, les dispositifs médicaux pénétrant dans les sites anatomiques, le matériel réutilisable, le matériel peu invasif (endoscopes).

1.6.3.2 Les mesures de précautions ou de contrôles

Pour limiter la transmission par les patients infectés ou colonisés notamment en cas d'épidémie, différentes mesures de précautions ou de contrôles peuvent être mises en place pour renforcer les mesures de prévention (Figure 1.8). Ces mesures dépendent des voies de transmission du microorganisme : infection aéroportée (infection par voie respiratoire, aérosol), infection par gouttelettes (qui véhiculent l'agent), infection par contact direct ou indirect.

TABLEAU 1. Mesures de lutte immédiates pour la prise en charge des flambées

Type de transmission suspecté	Mesures proposées
Transmission croisée (de personne à personne)	Isolement du patient et précautions (barrières) en fonction du ou des agents infectieux
Transmission manuportée	Amélioration du lavage des mains ; regroupement des patients infectés (cohorting)
Agent aéroporté	Isolement du patient avec ventilation appropriée
Agent présent dans l'eau, agent véhiculé par l'eau	Contrôle de l'approvisionnement en eau et de tous les récipients contenant des liquides Utilisation de dispositifs à usage unique
Agent présent dans les aliments	Elimination des aliments à risque

Figure 1.8. Mesures de lutte immédiate en cas d'épidémie proposées par le guide pratique de prévention des infections nosocomiales de l'OMS de 2008[22].

1.6.3.2.1 Les précautions standards

Le personnel hospitalier doit renforcer le lavage de mains après tout contact avec du matériel infectieux, utiliser des techniques sans contact quand cela est possible, porter des gants lors de contact avec du sang ou des liquides biologiques ou encore des objets contaminés, se laver les mains après avoir retiré les gants, manipuler avec précaution les objets piquants/tranchants, nettoyer rapidement toutes éclaboussures par du matériel infectieux, éliminer ou désinfecter/stériliser le linge et le matériel de soins contaminés entre chaque patient, se débarrasser de façon appropriée des déchets et enfin faire bouillir le linge et le matériel souillés s'il n'y a pas de machine à laver.

1.6.3.2.2 Les précautions supplémentaires

En cas de transmission aéroportée. Les patients doivent être en chambre individuelle et le port de masque pour le personnel est fortement recommandé. Le patient doit rester dans sa chambre.

En cas de transmission par gouttelette. Les patients doivent être en chambre individuelle, le port de masque pour le personnel est fortement recommandé, les patients sont soumis à une restriction de circulation ou doivent porter des masques en cas de circulation hors de la chambre.

En cas de transmission par contact. Les patients doivent être en chambre individuelle et regroupés dans un secteur. Port de gants pour le personnel, de blouse pour tout contact avec le patient ou le matériel/surface contaminé. Lavage des mains avant/après contact avec le

patient et en sortant de la chambre. Restriction des déplacements du patient en dehors de la chambre. Nettoyage, désinfection/stérilisation appropriés de l'environnement et du matériel.

Isolement strict (cas de fièvre hémorragique à *S. aureus* résistant à la vancomycine par exemple). Mis en place pour les pathogènes hautement virulent ou potentiellement dangereux, lorsque plusieurs voies de transmissions sont en jeu. Les mesures peuvent être : l'utilisation de chambre individuelle dans un secteur d'isolement, le port de gants, de masque, de blouse, de coiffe et de protection oculaire, l'incinération des aiguilles et des seringues, la désinfection des instruments médicaux, la désinfection du linge, l'utilisation de matériel à usage unique, la restriction des visiteurs, etc.

1.6.3.3 Prévention et contrôle spécifique de la diffusion des BMR

A l'échelle d'un hôpital, la prévention de la diffusion des BMR se fait selon deux axes : le bon usage des antibiotiques et l'interruption de la transmission croisée des BMR. Des audits des pratiques (technique d'isolement et usage des antibiotiques) sont nécessaires afin d'en vérifier la concordance avec l'ensemble des éléments de la stratégie adoptée. Un dispositif de veille pharmaco-épidémiologique est indispensable à l'initiation et au suivi de ces actions.

1.6.3.3.1 Le bon usage des antibiotiques (*antibiotic stewardship*)

Le bon usage des antibiotiques implique l'élaboration d'une véritable « politique antibiotiques » dans l'établissement. Trois grands types d'actions généralement combinées sont préconisés : actions de formation et d'information, dispensation encadrée des antibiotiques, audit des pratiques de prescription dans le but de les comparer avec les référentiels. Il existe tout un éventail d'outils pour l'aide à la prescription d'antibiotiques. Ces outils passent par des recommandations de l'OMS[44], de l'ECDC[45] ou des organismes français tels que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la Haute Autorité de Santé (HAS)[46–48] ou l'assurance maladie française entre autre. Selon l'ANSM, le bon usage des antibiotiques passe par 5 grands principes : la bonne indication (un antibiotique ne doit pas être prescrit en cas d'infection virale), la bonne molécule (adapter le traitement en fonction de la bactérie et de ses résistances éventuelles), la bonne dose et la bonne durée. La prescription des antibiotiques doit tenir compte à la fois des autorisations de mise sur le marché (AMM) et des recommandations de bons usages. Les AMM renseignent sur la bonne utilisation de l'antibiotique néanmoins l'utilisation doit être adaptée, pour certains antibiotiques, en fonction des spécificités nationales et d'un consensus communautaire. En 2016, l'ANSM publie une liste

d'antibiotiques « critiques ». Ces antibiotiques sont particulièrement générateurs de résistance ou sont utilisés en dernier recours[49]. Des outils de l'ECDC sur les données de consommation d'antibiotiques et de résistance, et sur le bon usage et la prévention de la transmission croisée ont été adaptés en France en 2018 par la mission nationale « Surveillance et prévention de l'antibiorésistance en établissement de santé » (SPARES). D'autres types d'outils d'aide à la prescription d'antibiotiques en soins primaires de premiers recours tel qu'Antibioclic sont aussi disponibles en ligne.

1.6.3.3.2 L'interruption de la transmission croisée des BMR

L'identification, l'isolement et la signalisation des réservoirs sont nécessaires pour limiter la transmission croisée des BMR.

Identification. L'identification des patients porteurs, infectés ou colonisés doit être rapide. Dès qu'une BMR est mise en évidence par le laboratoire, celui-ci en avertit le plus vite possible l'équipe d'hygiène afin de prendre les mesures appropriées selon le type de BMR. Dans certains cas un dépistage des patients porteurs doit être envisagé et faire l'objet d'une stratégie précise défini par le CLIN en fonction de l'épidémiologie locale, des risques pour les patients et la collectivité et des ressources de l'établissement.

Isolement. L'isolement est une mesure prescrite par le médecin pour une durée déterminée. Dans certaines structures, les mesures d'isolement sont difficilement applicables (par exemple dans les établissements de long séjour). Elles doivent donc être adaptées aux conditions locales et appliquées en priorité aux personnes les plus à risque. Cet isolement peut être technique et/ou géographique. L'isolement technique est un ensemble de mesures visant à établir des barrières autour du patient colonisé/infecté. Il correspond aux « précautions de contact » (port de gants non stériles, renforcement du lavage ou de la désinfection des mains, port d'autres protections comme des sur-blouses, l'individualisation du petit matériel de soin, ...). Le nettoyage et la désinfection de l'environnement en particulier des surfaces de proximité du patient porteur, doivent être réguliers. L'isolement géographique est basé sur l'isolement en chambre ou en zone spécifique ainsi que sur des techniques de *cohorting*.

Signalisation. La signalisation des patients porteurs de BMR et la mise en place d'un système d'information permettent de repérer ces patients lors d'une nouvelle hospitalisation. La signalisation concerne les chambres des patients, les résultats d'examens microbiologiques, les dossiers, certaines demandes d'examens, les documents utilisés dans le transfert du patient.

Dans les cas rares où les réservoirs sont environnementaux (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*), les mesures complémentaires à prendre relèvent du nettoyage et de la désinfection.

PARTIE 2. Les réseaux de contact interindividuels et leur modélisation en épidémiologie des IAS

Deux types de réseaux jouent un rôle dans la diffusion des IAS : les réseaux de contact interindividuels à l'échelle intra-hospitalière et les réseaux de transfert de patients à l'échelle inter-hospitalière. Dans cette partie, et tout au long de cette thèse, nous nous concentrerons sur les réseaux de contact à l'échelle individuelle et ce pour mieux comprendre la dynamique de transmission des BMR entre individus afin d'élaborer des mesures de contrôle et de prévention à l'échelle d'un service ou d'un hôpital. Pour cela, il est nécessaire de poser les bases de la compréhension des réseaux et de leur fonctionnement. Ce chapitre a pour but de faire un état de l'art sur les réseaux de contact hospitaliers et leur utilisation dans les modèles hospitaliers de transmission d'épidémie. Dans un premier temps, les réseaux de contact seront décrits et définis selon la théorie des graphes de façon très succincte. Dans un second temps, nous aborderons l'utilisation de ces réseaux dans le cadre de la modélisation mathématique des IAS. Nous détaillerons, au travers de deux parties, les différents modèles (compartimentaux et ABM) qui ont été proposés pour étudier les IAS et l'intégration des réseaux de contact dans leur implémentation.

2.1 Généralités sur les réseaux de contact

2.1.1 Définition des réseaux de contact

En mathématique, un réseau est un graphe $G(V_n, E)$ composé de n nœuds (V_n) et d'un ensemble d'arêtes E . Dans l'étude des réseaux sociaux, un nœud représente un individu et une arête représente la relation entre deux nœuds dans le réseau[50]. Les arêtes d'un réseau peuvent être pondérées par un paramètre que nous nommerons w , caractérisant par exemple l'intensité des contacts. Un réseau se constitue d'arêtes dirigées (symétriques) ou non dirigées (asymétriques) et se caractérise par une matrice d'adjacence A de taille $n \times n$. Cette matrice décrit la présence d'arêtes entre deux nœuds du réseau où chaque case a_{ij} représente le lien entre les individus i et j . Ainsi, w_{ij} est le poids de l'arête entre i et j et vaut 1 si l'arête existe et n'est pas pondérée.

$$a_{ij} = \begin{cases} w_{ij} & \text{si un lien existe entre } i \text{ et } j \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (2.1)$$

Dans le contexte hospitalier, un nœud peut être un patient, un membre du personnel soignant ou un visiteur. Une arête est le contact entre deux individus. Le poids d'une arête peut être la durée, la fréquence ou l'intensité de contact entre i et j . Chaque nœud du réseau peut avoir des caractéristiques propres : les attributs. Ces attributs peuvent être des données sociodémographiques (âge, sexe, ...) ou représenter un statut particulier vis à vis de l'IAS (infecté, non infecté, colonisé, ...).

L'analyse et la description des réseaux s'appuient sur l'utilisation de plusieurs indicateurs mathématiques issus de la théorie des graphes[51] tel que :

- **Le degré.** Le degré d'un nœud i correspond au nombre de nœuds auquel i est connecté. Dans un réseau dirigé, deux types de nœuds adjacents peuvent être définis : les nœuds entrant et les nœuds sortant. Ainsi, dans un réseau dirigé, le degré peut être stratifié en degré entrant et degré sortant (Figure 2.1A).
- **La distribution des degrés.** C'est l'ensemble des probabilités $P(k)$ qu'un nœud choisi au hasard ait un degré k [52]. Un nœud ayant beaucoup de connexions est susceptible de jouer un rôle important dans le processus de transmission. Connaître la distribution des degrés est donc essentiel pour comprendre le potentiel de propagation des BMR dans une population.
- **La centralité.** Permet de mesurer à quel point un nœud est relié aux autres nœuds. Cette notion de centralité permet de rendre compte de l'importance d'un nœud dans un graphe. Plusieurs composantes permettent de définir la centralité d'un nœud : la centralité intermédiaire (*betweenness centrality*), qui représente la proportion des plus courts chemins entre tous les nœuds du réseau qui passe par le nœud i (Figure 2.1B); ou la centralité de proximité (*closeness centrality*), qui représente l'inverse de la somme de toutes les distances d'un nœud aux autres nœuds du réseau (Figure 2.1C).
- **La densité.** C'est le rapport entre le nombre d'arêtes présentes dans le réseau et le nombre maximal d'arêtes possible si tous les nœuds étaient connectés (Figure 2.1D).
- **Le coefficient de *clustering*** (ou transitivité). Le coefficient de *clustering* c est défini comme la proportion des triplets connectés (ensemble connexe de 3 nœuds) du réseau qui forment des triangles, c'est-à-dire des nœuds complètement connectés (Figure 2.1E).

$$c = \frac{3 \times \text{nombre de triangles}}{\text{nombre de triplets connectés}} \quad (2.2)$$

- **La distance la plus courte.** La plus courte distance entre deux nœuds i et j d'un réseau est la somme minimale des poids des arêtes permettant de relier i et j . Trouver le plus court chemin possible dans un réseau peut être effectué par de nombreux algorithmes dont les plus connus sont l'algorithme de Dijkstra (Figure 2.1F) et de Bellman-Ford[53–55].
 - **L'assortativité.** Représente la propension des nœuds à créer des liens avec des nœuds du même type (Figure 2.1G).
-

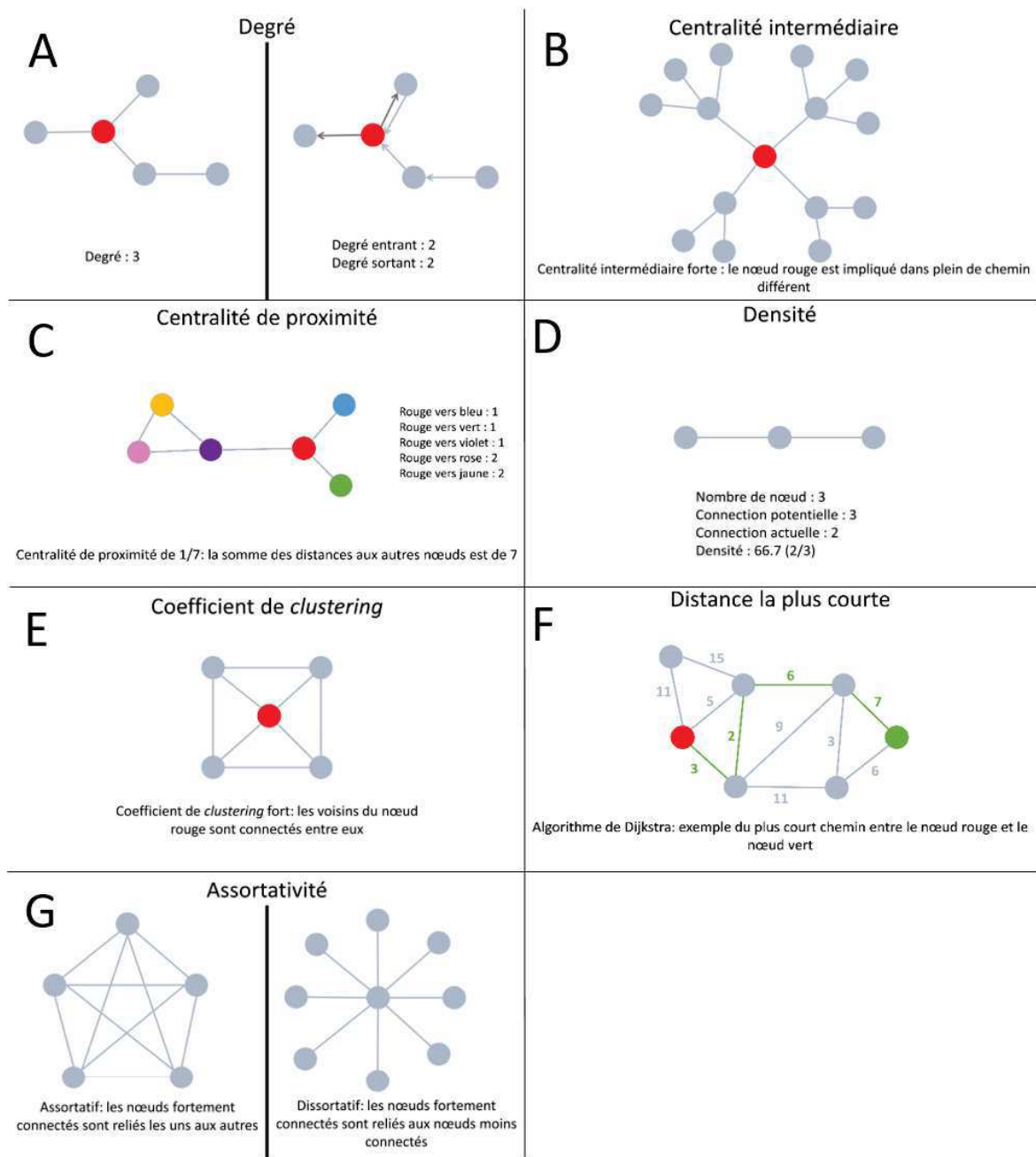


Figure 2.1. Schéma des différents indicateurs issus de la théorie des graphes. En A, le degré du nœud rouge est de 3 pour le graphe non-dirigé et les degrés entrant et sortant sont respectivement de 2 dans le graphe dirigé. En B, exemple de centralité intermédiaire ou *betweenness centrality* du nœud rouge. En C, exemple de centralité de proximité ou *closeness centrality* du nœud rouge. En D, exemple de densité d'un graphe à trois nœuds. En E, la transitivité ou coefficient de *clustering* du graphe à 5 nœuds est de 0.67. En F, détermination de la distance la plus courte entre le nœud rouge et le nœud vert par l'exemple de l'algorithme de Dijkstra. En G, exemple de graphe assortatif et dissortatif à 5 nœuds.

2.1.2 Les grandes structures de réseaux

Au fil des années, les physiciens et les sociologues étudiant les réseaux ont élaboré des théories sur l'organisation globale de ceux-ci. Plusieurs familles de réseaux ont été étudiées dans le cadre de la transmission des IAS. Ces réseaux peuvent être définis selon la distribution des nœuds dans l'espace et selon la distribution des connexions[56]. Dans cette partie seront détaillés quatre types de réseaux : les réseaux aléatoires, les lattices, les réseaux avec des caractéristiques de type « petit-monde » et les réseaux présentant des caractéristiques de type invariant d'échelle.

2.1.2.1 Les réseaux aléatoires

Dans ce type de réseau, la distribution des nœuds et leurs connexions dans l'espace est déterminée de façon aléatoire. Ces réseaux historiques sont basés sur le modèle d'Erdős et Rényi dans lequel la distribution des degrés suit une loi binomiale (ou une loi de Poisson si le réseau est grand). La formation d'une arête entre deux nœuds suit donc une probabilité p , indépendante des autres arêtes, qui vaut 1 si elle existe et 0 sinon. La Figure 2.2 illustre un exemple de réseau aléatoire.

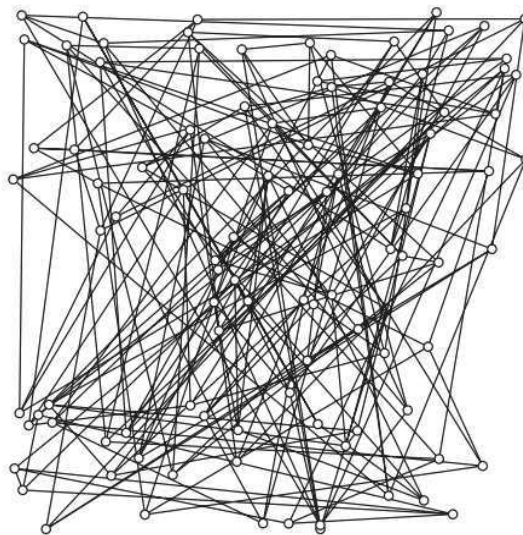


Figure 2.2. Exemple illustratif de réseau aléatoire avec 100 nœuds connectés[56].

2.1.2.2 Les lattices

Les nœuds des lattices sont placés sur une grille en deux dimensions. Chaque nœud est connecté à son plus proche voisin sur la grille. Les connexions sont hautement groupées ou en *cluster* et

les sommets sont très connectés à leurs plus proches voisins. La Figure 2.3 illustre un exemple de lattice.

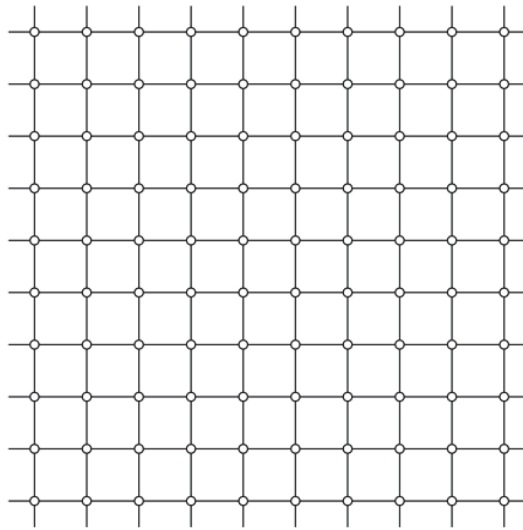


Figure 2.3. Exemple illustratif de lattice[56]. Chaque nœud est connecté à ses voisins sur une grille.

2.1.2.3 Les réseaux « petit-monde » (small world)

Tout comme les lattices, les réseaux de type « petit-monde » présentent un niveau de *clustering* élevé. A la différence de ces dernières, les « petit-monde » autorisent une portion d'interactions aléatoires. Ainsi, ce type de réseau présente plusieurs communautés à fort *clustering* (e.g. très connectées) reliées entre elles. Watts et Strogatz proposent en 1998 un algorithme de construction des réseaux « petit-monde » à partir de lattice par modification aléatoire d'arrêtes[57]. Le nom de « petit-monde » est une référence à l'expérience de Milgram de 1967 qui suggère que deux personnes sont toujours reliées entre elles par une chaîne courte d'interactions sociales. Cette chaîne comporte en moyenne six relations que l'on appelle les « six degrés de séparation »[57]. Beaucoup de graphes issus de données empiriques correspondent à la définition du réseau « petit-monde ». C'est en particulier souvent le cas des réseaux de contact hospitalier, comme celui de l'étude i-Bird que nous discuterons en chapitre 4[58]. La Figure 2.4 illustre un exemple provenant de l'article de Watts et Strogatz[57]. Les auteurs partent d'un réseau structuré pour aboutir à un réseau aléatoire en augmentant le nombre de liens aléatoires. Le réseau « petit-monde » est situé entre ces deux réseaux.

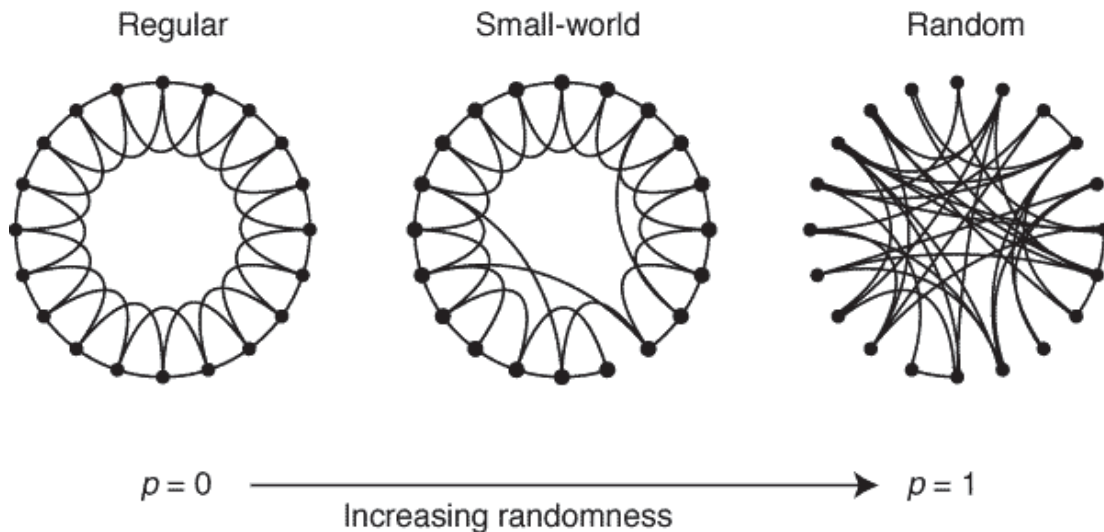


Figure 2.4. Exemple illustratif de réseau « petit-monde » proposé par Watts et Strogatz[57]. L'ajout et la suppression aléatoire de lien sur un réseau régulier (droite) conduit à un réseau aléatoire (gauche).

2.1.2.4 Les réseaux invariants d'échelle (scale-free networks)

Dans ce type de graphe, la distribution des degrés suit une loi de puissance. Un réseau est invariant d'échelle si $P(k) \sim k^{-\gamma}$ avec $\gamma > 2$ [59]. Dans ce type de réseau, quelques nœuds sont fortement connectés tandis que les autres le sont plus faiblement. Chaque nouveau nœud entrant est préférentiellement connecté aux nœuds ayant le plus d'arêtes. Ce phénomène peut être traduit par « le nouveau venu veut être ami avec le plus populaire ». L'exemple le plus simple est celui du *World Wide Web* illustré par Barabási et Albert en 1999[60]. Les auteurs de cet article ont été les premiers à employer le terme de « *scale-free network* », largement repris par la suite. La Figure 2.5 illustre l'exemple d'un réseau invariant d'échelle à 100 nœuds[56].

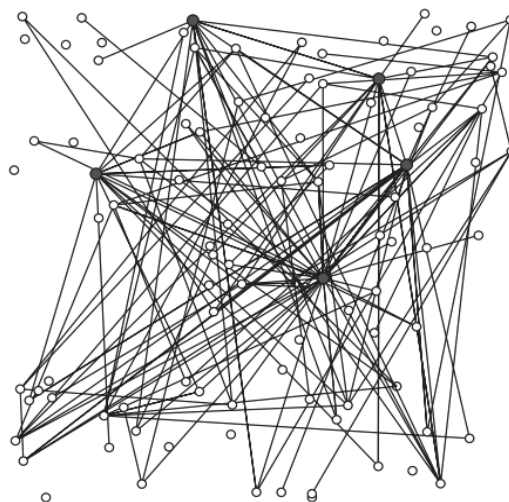


Figure 2.5. Exemple illustratif d'un réseau invariant d'échelle proposé par Keeling et al. Dans cet exemple, les nœuds sont à la même position qu'en Figure 2.2. Les nœuds les plus connectés sont représentés en gris[56].

2.2 Les réseaux de contact à l'hôpital

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, une grande partie des IAS se propagent par les interactions interindividuelles directes (poignée de mains, acte de soins, ...) ou indirectes (aérosol, éternuement, gouttelette, ...). Or, ces interactions se répartissent de manière très hétérogène entre les individus d'un hôpital. Les patients n'ont bien entendu pas les mêmes interactions que le personnel, d'autant plus que certains patients ne sortent pas de leur chambre. Mais la nature, la durée et la fréquence des contacts varient aussi beaucoup entre les différentes catégories de personnel (infirmiers, médecins, brancardiers...), ainsi qu'en fonction des caractéristiques des patients. Connaître la structure de ces interactions permet donc de renseigner sur les possibles routes de transmission des IAS et d'anticiper des mesures de prévention et de contrôle dans le milieu hospitalier. Plusieurs études ont été menées au cours de ces dernières années pour reconstruire les réseaux de contact au sein d'un hôpital.

2.2.1 Définition d'un contact infectieux

D'après Read et al.[61], le potentiel infectieux d'un contact dépend du mode de transmission du pathogène. Plusieurs modes de transmission sont possibles : transmission par les aérosols, les gouttelettes, transmission directe (poignée de mains, contact sexuel) et par les fomites (surfaces contaminées). Pour certaines infections, les contacts menant à une transmission peuvent facilement être définis (e.g. maladie sexuellement transmissible). Pour d'autres

infections telles que les infections respiratoires, il n'est pas nécessaire d'avoir une interaction physique pour transmettre le pathogène. Des « contacts » de proximité suffisent mais il est difficile d'être précis quant à savoir quel contact a réellement conduit à une transmission[62]. Un contact est donc défini comme une proximité entre un individu colonisé et/ou infecté et un individu susceptible.

2.2.2 Les différentes méthodes de récolte de données de contact à l'hôpital

Plusieurs outils de recueil de données ont été utilisés pour mesurer les contacts ou proximités entre individus à l'hôpital : les observations directes, les carnets de bord ou questionnaires/interviews, les capteurs de proximité, les données médicales informatisées et les systèmes de traçage du personnel soignant[61].

Les observations directes. L'observation directe consiste à suivre physiquement ou par vidéo des patients et des membres du personnel hospitalier dans leur routine quotidienne. Par exemple, Polgreen et al. ont utilisés plus de 606 heures d'observation sur 15 professions de personnel hospitalier pour renseigner leur modèle ABM de transmission de la grippe[63]. L'inconvénient principal de ce type de recueil est le faible taux de participation. En effet, la proximité d'un observateur ou d'une caméra peut être perçu comme intrusif pour les individus en particulier pour le personnel soignant. De plus, cette technique peut rapidement devenir coûteuse en termes de temps et de logistique si la population d'étude est grande.

Les carnets de bord ou questionnaires/interviews. Des carnets dans lesquels les participants rapportent le nombre et la durée de contact avec chaque individu sont distribués au début de l'étude. Les questionnaires/interviews permettent d'interroger le répondant sur la nature de ses contacts. Les carnets de bord permettent de récolter un grand nombre d'informations annexes au contact (type de contact, durée de contact, etc.), tandis que les questionnaires/interviews permettent d'accéder plus facilement à l'information que l'on souhaite obtenir. Un bon exemple de recueil de données de contact par carnet de bord, en dehors du contexte hospitalier, est donné dans l'article de Mossong et al. avec l'étude POLYMOD[64]. Dans cette étude, des carnets de bord ont été distribués à 7290 personnes provenant de 8 pays européens. Les participants ont renseigné tous leurs contacts pour un jour donné. Cette étude montre que les individus de même tranche d'âge ont une grande assortativité. En milieu de soins, ce type d'approche a été utilisée pour collecter des données de contact interindividuel dans un établissement d'hébergement pour

personnes âgées dépendantes (EHPAD) afin de construire un modèle compartimental stochastique de la transmission du norovirus et de tester des mesures de contrôle[65]. L'inconvénient majeur de cette approche réside dans les biais de mémorisation, qui peuvent notamment conduire à une sous-déclaration des contacts de courte durée.

Les capteurs de proximité. Les capteurs sont principalement des appareils de type RFID (radio-frequency identification), Bluetooth ou infra-rouge qui transmettent et reçoivent un signal. Les capteurs de type RFID sont les plus fréquemment utilisés dans la récolte de données de contact à l'hôpital. Ces capteurs émettent des signaux enregistrés et horodatés lorsque deux capteurs sont localisés à moins d'une distance prédéfinie (1,5 mètre par exemple, ce seuil de détection pouvant être calibré selon l'expérience). Une extension de ce type de capteur est l'enregistrement de contact face-à-face (envoi et réception entre deux capteurs uniquement lorsque les deux individus sont l'un en face de l'autre[66]). A l'aide de ces capteurs, des contacts de courte durée peuvent être enregistrés, et ensuite agrégés pour reconstituer des contacts de durées plus importantes. En effet, le capteur recherche la présence d'autres capteurs toutes les 10, 20 ou 30 secondes selon le type de capteur. Depuis les années 2010, un ensemble d'études s'est intéressé à l'utilisation de ces capteurs (Tableau 2.1). Ces études renseignent sur la dynamique des contacts dans le milieu hospitalier et ont pu démontrer que les contacts se font essentiellement entre infirmier-patient et infirmier-infirmier dans les hôpitaux de soins aigus[67–69] alors qu'ils sont plus importants entre patients dans les hôpitaux de longue durée[70].

Tableau 2.1. Tableau résumant les différentes études basées sur la description des capteurs de proximité.

Article	Durée	Echelle	Contacts enregistrés	Référence
Lowery-North 2013	1 an	Service d'urgence	Distribution des capteurs pour les patients et le personnel sur 104 créneaux de 12h sur 1 an.	[67]
Champredon 2018	2 semaines	Hôpital de longue durée	Distribution des capteurs pour les patients et le personnel	[70]
Hornbeck 2012	7 jours	Service de soin intensif	Distribution des capteurs pour le personnel. Présence de dispositif fixe dans 20 chambres de patients	[71]
Isella 2011	1 semaine	Service de pédiatrie	Distribution des capteurs pour les patients, le personnel et les visiteurs	[72]
Lucet 2012	3 mois	Un service de pneumologie et un service de maladies infectieuses	Distribution des capteurs pour les patients et le personnel	[68]
Mastrandrea 2015	12 jours	Service de maladies infectieuses	Distribution des capteurs pour le personnel soignant et utilisation des antennes fixes pour le contrôle de l'hygiène des mains dans les chambres de patients	[73]
Vanhems 2013	5 jours	Service de gériatrie	Distribution des capteurs pour les patients et le personnel	[69]
Voirin 2015	12 jours	Service de gériatrie	Distribution des capteurs pour les patients et le personnel	[74]
Obadia 2015	6 mois	Hôpital de longue durée (5 services)	Distribution des capteurs pour les patients et le personnel	[58]
Herman 2012	10 jours	Service de soin intensif	Distribution des capteurs pour le personnel	[75]

Données médicales informatisées. Des données détaillées sur les patients peuvent être obtenues grâce au développement de l'informatisation des données de santé des patients qui permettent de renseigner sur les caractéristiques démographiques, les antécédents, les soins en cours ou les transferts inter-services. De plus, il existe des systèmes qui impliquent les membres du personnel soignant en les incitant à ajouter des notes avant, pendant ou après un soin et de les ajouter directement dans le système d'information. Ces données permettent de reconstruire un réseau de contact patient-personnel hospitalier. Curtis et al. ont utilisé cette approche pour reconstruire un réseau de contact hospitalier[76] qu'ils ont validé par des données de capteurs de proximité[75]. L'étude de Lanzas et al. utilise ce type de données pour construire un modèle de transmission de *C. difficile*[77].

Système de traçage du personnel soignant. Les systèmes de traçage du personnel soignant ont pour but d'améliorer le management et la prévention de l'hygiène des mains du personnel. En effet, des systèmes de traçabilité de l'hygiène des mains sont testés dans différents hôpitaux.

Ces systèmes consistent à collecter des données des distributeurs de gel hydro-alcoolique et/ou du personnel connecté. Les points de distribution sont reliés à des capteurs fixes qui détectent la proximité d'autres capteurs présents dans la chaussure de l'infirmier. Certains dispositifs permettent d'envoyer un signal informatif si l'infirmier n'est pas passé par le point de distribution avant contact avec le patient. Ce type de système a été utilisé dans une étude couplée à la distribution de capteur RFID parmi les membres du personnel soignant pour reconstruire un réseau de contact. Les auteurs montrent que seules 13% des visites d'un infirmier s'accompagnent d'une bonne procédure d'hygiène des mains[73]. Gundlapalli et al. utilisent un système informatique de management de flux de patients couplé à un système de localisation des membres du personnel soignant par capteur infrarouge pour reconstruire un réseau de contact. Leur étude confirme que les membres du personnel soignant sont les plus connectés dans le réseau[78].

2.3 Utilisation des réseaux en modélisation des IAS

Dans cette partie, nous aborderons la modélisation mathématique en épidémiologie des IAS et la manière dont les réseaux de contact sont utilisés dans cette modélisation. Les ouvrages de Vynnycky et White[79] ainsi que de Keeling et Rohani[80] ont été la principale source de documentation. La plupart des modèles en épidémiologie supposent que tous les contacts entre individus ont la même probabilité d'occurrence. Cependant, plus récemment, les modèles mathématiques de dissémination des maladies infectieuses se sont enrichis de données de contact entre individus afin de tenir compte de l'hétérogénéité de ces contacts et de renseigner de façon plus détaillée les voies de transmission.

En milieu hospitalier, modéliser de façon réaliste les épidémies passe par l'étude des interactions sociales entre individus par lesquels l'agent pathogène se propage. Ainsi, en 2016, Assab et al. ont recensé plus d'une vingtaine de modèles épidémiques de la diffusion des IAS utilisant des données de contact réelles, obtenues par observation[81–83], par interview[65], par l'utilisation des capteurs[84] ou des données médicales informatisées[85,86]. L'utilisation croissante de ces données de contact accompagne celle des modèles individu-centrés ou *agent-based models* (ABM) qui sont de plus en plus utilisés pour modéliser la transmission des IAS à l'hôpital.

2.3.1 La modélisation en épidémiologie des IAS

2.3.1.1 Quelques généralités

Les modèles épidémiologiques formalisent, à l'aide d'outils mathématiques, la transmission d'agents infectieux au sein de populations, afin de recréer des épisodes d'acquisition[87–90]. Les modèles permettent de mieux comprendre des phénomènes complexes sans forcément avoir toutes les données à disposition, en testant différents scénarios possibles. Ils permettent aussi d'évaluer et de comparer différentes stratégies de contrôle du risque infectieux. Ainsi, Daniel Bernoulli a été le premier à utiliser la modélisation mathématique en épidémiologie pour évaluer l'avantage de la variolisation (inoculation de pus d'un sujet convalescent à des sujets sains) en 1766[91].

Aujourd'hui, la modélisation mathématique est devenue un outil essentiel en épidémiologie. En particulier, les modèles mathématiques sont de plus en plus utilisés pour décrire les phénomènes dynamiques de transmission des IAS[92]. La modélisation des IAS dans le contexte hospitalier a plusieurs objectifs :

- L'estimation de paramètres inconnus et non mesurables comme le risque de transmission lors d'un contact. Ces paramètres permettent de comprendre la dynamique des IAS et d'alimenter de futurs modèles.
- La description des phénomènes de propagation des IAS.
- La compréhension des phénomènes épidémiologiques.
- La conceptualisation des mesures de prévention et de contrôle adéquats pour limiter l'expansion des IAS à l'hôpital.

Pour répondre à ses objectifs, trois principaux sont généralement considérés dans l'élaboration d'un modèle d'IAS hospitalier[89]:

- L'histoire naturelle et la durée de colonisation/infection.
- Les routes de transmission et leurs implications sur la diffusion du pathogène.
- Le comportement et les critères démographiques de l'hôte (âge, genre, profession, etc.).

L'aspect simplificateur d'un modèle fait intervenir un ensemble d'hypothèses qu'il est nécessaire de formuler avant sa construction. Le choix du type de modèle dépend donc de ces hypothèses.

2.3.1.2 Modélisation statique ou dynamique

Les notions de modèle statique et dynamique sont au cœur de la modélisation. Contrairement aux modèles statiques, les modèles dynamiques prennent en compte la notion de temps qui s'écoule. Les interactions entre individus sont modélisées et la force d'infection change en fonction du temps. Ainsi, dans un modèle statique, la dynamique des contacts entre individus n'est pas décrite. La force d'infection est connue et constante. Dans ce type de modèle, il n'est pas possible d'analyser des changements au cours du temps, tels que ceux qui découlent des mesures de contrôle par exemple. La modélisation dynamique est donc privilégiée pour tester des scénarios de mesures de contrôle et de prévention des BMR hospitalières.

2.3.1.3 Modélisation déterministe ou stochastique

Pour toute modélisation, il existe deux types d'approches : l'approche déterministe et l'approche stochastique. L'une et l'autre ont des avantages et des inconvénients qui dépendent essentiellement du contexte dans lequel elles sont employées.

L'approche déterministe. Décrit un phénomène en « moyenne » dans une population. Dans ce type de modèle, les paramètres d'entrée sont fixes et le nombre de cas est prédéterminé. Si l'expérience est répétée plusieurs fois, le résultat final sera toujours le même.

L'approche stochastique. Dans ce type de modèle la formalisation de la dynamique des individus prend en compte les aspects aléatoires. Ainsi, dans un modèle stochastique, une variable peut soit avoir un ensemble de valeurs possibles, soit avoir une certaine probabilité d'apparaître au cours de la simulation. Ainsi, pour chaque simulation avec les mêmes conditions initiales, le résultat final sera différent. Dans le contexte hospitalier, du fait du faible nombre de personnes, plusieurs éléments aléatoires rentrent en jeu. Une épidémie peut alors apparaître sous certaines conditions à un moment donné et ne pas apparaître sous les mêmes conditions à un autre moment. La modélisation par approche stochastique semble donc être la plus réaliste pour simuler la diffusion des IAS[93].

2.3.1.4 Modélisation compartimentale ou individu-centrée

Les modèles épidémiques peuvent être divisés en deux grandes catégories : les modèles compartimentaux et les modèles individus-centrés.

Les modèles individus-centrés, ou par agents (ABM pour *agent-based models*), seront détaillés en partie 2.3.3.

Les modèles compartimentaux sont les premiers modèles à avoir été utilisés historiquement en modélisation épidémique. Dans un modèle compartimental, les individus sont regroupés dans des compartiments selon leur statut vis-à-vis de la maladie. Le modèle prédit l'évolution temporelle du nombre d'individus dans chaque compartiment. Lorsque les modèles compartimentaux sont déterministes, ils sont formalisés mathématiquement par des équations différentielles. Lorsqu'ils sont stochastiques, ils intègrent un processus de Markov où le passage d'un état à l'autre dépend de probabilité de transition.

Le modèle compartimental le plus connu est le modèle « SIR », proposé dès 1927 dans sa version déterministe par Kermak et McKendrick pour mieux comprendre la dynamique de transmission des maladies infectieuses. Les individus sont regroupés dans trois compartiments selon leur état : susceptible (S), infecté / infectieux (I) ou rétablis / décédés (*recovered / removed*) (R) (Figure 2.6). Le passage de S vers I fait intervenir le paramètre β , le taux de contact infectieux. Le passage de I vers R fait intervenir le paramètre γ , l'inverse de la période infectieuse. D'autres paramètres démographiques tels que les taux de naissances (ν) et les taux de mortalités (μ) peuvent être représentés.

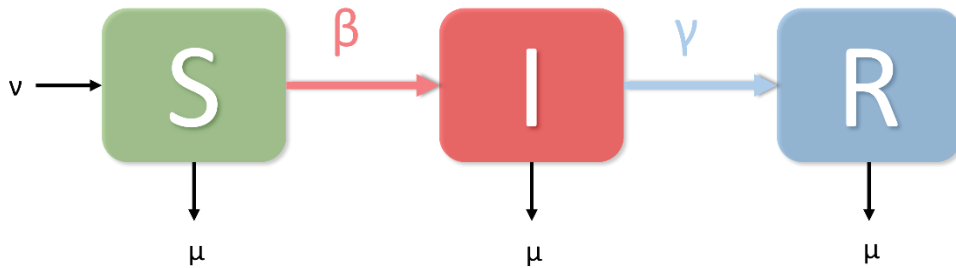


Figure 2.6. Illustration d'un modèle compartimental à trois compartiments avec des paramètres démographiques de naissance ν et de mortalité μ . Le passage de S (susceptible) vers I (infecté) est régi par le paramètre β . Le passage de I vers R (rémission) est régi par le paramètre γ .

La dynamique du modèle est gouvernée par un système d'équation différentielle où $N = S + I + R$ avec R le nombre d'individus en rémission :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI + \nu - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \mu I - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \end{cases} \quad (2.3)$$

L'analyse des équations différentielles permet de savoir si une épidémie peut survenir ou non. Pour qu'une épidémie survienne, le nombre d'individus passant de S à I doit augmenter. Le nombre d'infectés doit être plus important que le nombre d'individus en rémission :

$$\lambda > \gamma + \mu \quad (2.4)$$

Où λ est la force d'infection. Ce paramètre représente le taux d'individus qui passent de l'état susceptible à l'état infecté. Pour qu'une épidémie ait lieu, il faut donc :

$$R = \beta \frac{S}{(\gamma + \mu)} > 1 \quad (2.5)$$

Le paramètre R est le nombre de reproduction, c'est le nombre de cas secondaires. Une épidémie se produit si $R > 1$ c'est ce que l'on définit comme le théorème du seuil[94]. En pratique, c'est le R_0 (nombre de reproduction de base) qui est le plus souvent utilisé en épidémiologie. Le R_0 est défini comme le nombre d'individus secondaires que va infecter un cas primaire d'infection au cours de sa période infectieuse dans une population totalement susceptible et infinie de taille.

$$\text{si } R = R_0 S \text{ alors } R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \quad (2.6)$$

Les propriétés du modèle permettent de simplifier le calcul du R_0 . En effet, à l'équilibre, $R=1$ (situation stable autant d'infecté que d'immunisé) alors R_0 vaut $1/s^*$ où s^* est la proportion de susceptible à l'équilibre. D'après le théorème du seuil, une épidémie démarre si la fraction initiale de susceptible est plus grande que $1/R_0$.

A partir du modèle SIR, différentes variantes de modèles peuvent être envisagées : SI, SIS, SEIR, etc. La conception et le nombre de compartiments dépendent du choix de modélisation et de l'histoire naturelle du pathogène. Dans certains cas, il est intéressant de pouvoir modéliser une phase de latence, dans d'autres cas le compartiment « rétablis » ne peut pas exister (e.g. maladie pour laquelle il n'y a pas de mémoire immunitaire efficace telle que le syndrome d'immunodéficience acquise). Les modèles compartimentaux peuvent aussi être stratifiés par âge ou par sexe, ou pour prendre en compte des vecteurs de transmission (e.g. moustiques). Ainsi, en modélisation hospitalière, les compartiments pourront être stratifiés selon les classes d'individus présents dans l'hôpital tels que les patients, les infirmiers, les médecins ou même les brancardiers. La Figure 2.7 illustre un exemple de modèle compartimental développé par

Autin et al. pour reproduire la diffusion d'Entérocoque résistant à la vancomycine (VRE) au sein d'un hôpital et tester trois mesures de contrôle : le *cohorting*, la restriction de l'utilisation des antibiotiques et l'amélioration du lavage de main[95].

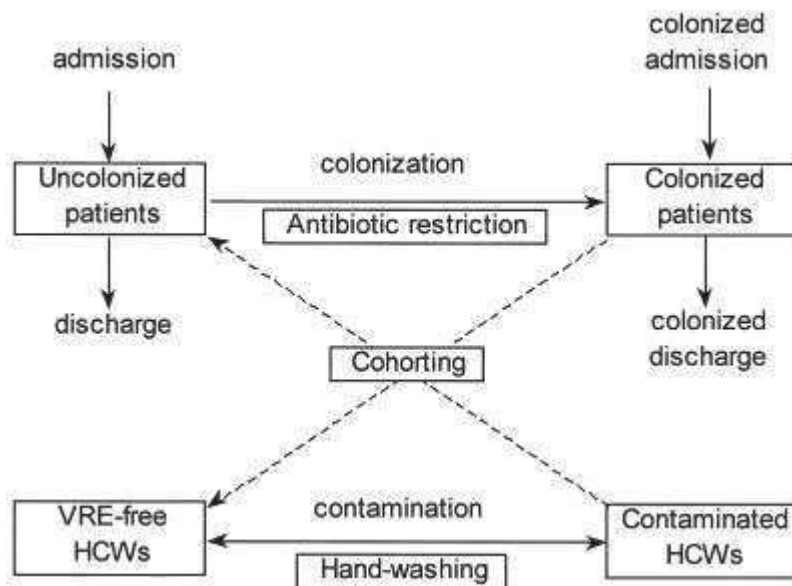


Figure 2.7. Modèle compartimental de la transmission des VRE dans un service de soin aigue[95]. Le modèle montre l'effet potentiel de trois interventions sur la propagation des VRE. L'utilisation restrictive des antibiotiques (*antibiotic restriction*) agit sur le nombre de patients non colonisés entrant dans le compartiment colonisé. Le *cohorting* agit sur le nombre de patients colonisés pouvant contaminer des membres du personnel soignant et vice et versa. Enfin, l'amélioration de l'hygiène des mains (*hand-washing*) diminue le nombre de personnels soignants entrant dans le compartiment du personnel contaminé.

2.3.2 L'intégration des réseaux de contact dans les modèles compartimentaux des IAS

Comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des modèles et notamment les modèles compartimentaux supposent que les contacts sont distribués de façon homogène. Il est cependant possible d'introduire une hétérogénéité partielle, par les matrices de transmission dites « WAIFW » (*who acquires infection from whom*), qui visent à stratifier le paramètre β selon des catégories (âge, sexe, etc.)[96]. Le paramètre β étant le produit du taux de contact par la probabilité de transmission, les matrices WAIFW nécessitent donc des matrices de contact et des probabilités de transmission. Dans la plupart des modèles compartimentaux, les probabilités de transmission sont issues de la littérature ou estimées. Les matrices de durée ou de nombre de contacts peuvent être issues de vraies données de contact ou de données de contact

reconstruites de façon artificielle[92]. Ainsi, à partir d'un réseau de contact hospitalier il est possible de construire des matrices de contact pour déduire des matrices de β . Dans un souci de réalisme, les modélisateurs ont utilisé les réseaux de contact pour enrichir leur modèle de transmission. Trois modèles compartimentaux utilisent par exemple des données de contact issues de capteurs RFID pour construire leurs modèles. Dans une étude publiée en 2013, Machens et al. utilisent un réseau de contact issu de capteur RFID pour tester différentes stratégies d'utilisation des données de contact à haute résolution dans un modèle SEIR. Les auteurs montrent qu'utiliser une matrice de durée de contact moyen intra-classe ne permet pas de reproduire une épidémie obtenue avec les données de capteurs. L'utilisation de matrices de probabilités de distribution négative binomiale donne de meilleurs résultats qu'une matrice de contact traditionnelle. L'aléa produite par la distribution négative binomiale permet d'introduire un réalisme stochastique qui se rapproche des vraies données de contact issues des capteurs[97]. Ainsi, des modèles de type compartimentaux des IAS utilisent les données de réseaux pour calculer des probabilités de transition d'un compartiment à un autre. Hertzberg et al. utilisent un réseau de contact issu de capteur RFID pour construire un modèle de type SI. Les auteurs modélisent la probabilité d'infection lors d'un contact avec une distribution exponentielle de la durée d'interaction entre deux catégories d'individus dans un service d'urgence[98]. Enfin, Vanhems et al. utilisent le réseau de contact RFID du service de gériatrie de l'hôpital de Lyon pour construire des matrices de contact observées et affiner leur modèle SEI de transmission d'Ebola[84].

2.3.3 L'intégration des réseaux de contact dans les modèles « ABM » des IAS

Au cours de la dernière décennie, les ABM ont été utilisés de plus en plus fréquemment pour modéliser les IAS. Ce type de modélisation permet de tenir compte des hétérogénéités entre individus (par exemple au niveau comportemental ou clinique), de décrire explicitement les interactions interindividuelles et d'explorer des approches différentes en termes de mesures de contrôle et d'interventions.

2.3.3.1 Définition d'un ABM

Un ABM est défini par des agents et des lois qui régissent leurs trajectoires et leurs interactions. Les agents possèdent des caractéristiques propres ainsi qu'un comportement et des actions qui influent dans le système. Ils peuvent interagir entre eux et/ou avec leur environnement selon

certaines règles prédéfinies. Dans un ABM hospitalier, les agents peuvent-être des individus (patients, membres du personnel soignant) ou encore des bactéries. Ce type de modèle est particulièrement efficace en cas de petite population où la stochasticité et les comportements particuliers peuvent jouer un rôle important. Dans les ABM hospitaliers, plusieurs phénomènes sont modélisés :

- Les interactions entre individus. Ces interactions peuvent être définies en début de simulation (attribution des patients à un ou plusieurs infirmiers par exemple), ou varier en cours de simulation (via des probabilités/matrices de transition[63,99] ou de contact[100]).
- La transmission du pathogène. Cette transmission peut se faire via les interactions interindividuelles et dépend donc de celles-ci, notamment si le pathogène se transmet par contact. Elle peut aussi se faire via l'environnement des agents (chambre, service, chaise de dialyse, etc.).
- La colonisation ou l'infection de l'hôte (histoire naturelle, immunité, traitement, etc.).
- Les mesures de contrôle : hygiène des mains, *cohorting*, décolonisation, isolement, gestion de l'emploi du temps, vaccination, etc.

Les calculs et les équations sont remplacés par des algorithmes et processus. Ces modèles nécessitent des données pour être le plus réalistes possibles. Ces données peuvent provenir de la littérature et/ou être estimées. L'un des désavantages des ABM est la complexité qu'ils génèrent dans le développement et l'analyse des résultats. Des compétences en programmation sont nécessaires. Ils peuvent également s'avérer très gourmands en termes de temps de calcul et de ressources informatiques.

2.3.3.2 Les ABM et la gestion du temps

Pour la gestion du temps il existe deux types d'approches : en temps discret ou en évènement discret. En temps discret, le modèle avance selon un pas de temps (en secondes, minutes, heures, etc.). A chaque pas de temps, l'état des agents du modèle a la possibilité de changer. En évènement discret, le modèle avance selon un agenda d'évènements qui ont lieu dans la simulation. Un évènement peut correspondre à une action d'un agent par exemple et le pas de temps n'est pas fixe.

2.3.3.3 Les agents

Un agent est composé de caractéristiques et de comportements. Les caractéristiques sont des variables qui lui sont propres (âge, genre, statut d'infection, ...). Un comportement est une action de l'agent qui peut impacter d'autres agents ou son environnement. Ce comportement peut changer les caractéristiques de l'agent au cours du temps. Un comportement peut être décrit selon un automate fini (e.g. le passage d'un état à un autre est défini selon un évènement ou une condition qui est appelé transition). Plusieurs types de transitions sont possibles : probabiliste (la probabilité qu'un évènement survienne au cours du temps), déterministe (le changement intervient après un certain temps) ou basée sur un signal (après réception ou envoi d'un signal)[101]. Dans le cadre de la modélisation des maladies infectieuses, deux types de comportement sont cruciaux : le comportement vis-à-vis de la maladie (progression et transmission) ainsi que l'emploi du temps des agents (position et interaction avec les autres agents en fonction du temps).

2.3.3.4 Les ABM à l'hôpital

Plusieurs modèles ABM hospitaliers ont été publiés depuis les années 2000 (Tableau 2.2). Ces modèles simulent des actions au sein d'un hôpital entier ou se concentrent sur un service particulier tel que les unités de soins intensifs ou les services d'urgences. La plupart des modèles d'hôpitaux complet sont construit sur la base d'hôpitaux de soins aigus, seuls deux modèles sont basés sur des hôpitaux de longue durée[99] ou des maisons de retraite[102,103]. La plupart des ABM hospitaliers simulent la transmission du pathogène au travers des interactions patient-personnel soignant et se concentrent essentiellement sur ce type d'interactions. Dans ces modèles, les transmissions entre patients se font, dans la majorité des cas, via le personnel soignant, souvent porteur transitoire. Certains ABM simulent la présence de visiteurs au sein d'un service ou d'un hôpital et/ou de la transmission indirect via l'environnement[104–114]. D'autres processus moins conventionnels sont modélisés tels que l'immunité du patient[115,116] ou le niveau de résistance de la bactérie[115–117].

Certains modèles hybrides combinent une approche type « ABM » avec d'autres approches mathématiques telles que des équations différentielles[118], par exemple au travers de modèles compartimentaux. Ainsi, Kardas-Sloma et al. ont élaboré un modèle dans lequel l'hôpital est modélisé par un ABM et la communauté par un modèle compartimental[119]. Un modèle compartimental de la communauté est aussi utilisé dans l'étude de Van Den Dool et al. pour estimer l'incidence et la prévalence des patients admis ainsi que des visiteurs pour alimenter

leur ABM hospitalier. Caudill et al. ont développé un autre type de modèle hybride de transmission de bactéries hospitalières à deux échelles. Leur modèle comprend un ABM qui reproduit les interactions inter-hôte entre les patients et le personnel soignant ainsi qu'un modèle à équations différentielles qui gère les changements de sous-population bactérienne à l'intérieur d'un hôte. La résistance aux antibiotiques est par ailleurs elle aussi représentée par la CMI (concentration minimal inhibitrice pour laquelle la bactérie ne peut plus se diviser) qui est définie en début de simulation. L'immunité de l'hôte a été caractérisée dans un second temps[115,116].

Les ABM qui ont été développés pour étudier la diffusion des IAS peuvent être regroupés selon le type de pathogènes étudiés et les mesures de contrôle testées.

2.3.3.4.1 Les IAS étudiées via les ABM

Les modèles de *C. difficile*. Cette bactérie, très répandue dans les hôpitaux, est responsable de diarrhées d'origine nosocomiale. Plusieurs ABM hospitaliers ont simulé sa transmission entre individus[77,104–108]. La plupart de ces modèles se basent sur des données de la littérature ou sur des données de patients hospitalisés. Les patients, le personnel soignant et les visiteurs sont caractérisés dans la plupart des articles. Le dépistage à l'admission et la désinfection des chambres de patients contaminés semblent être les mesures de contrôle privilégiées dans les modèles de *C. difficile*[77,104,105]. Enfin, un ABM de simulation de la transmission de *C. difficile* est utilisé dans le cadre d'une analyse coût-efficacité des mesures de contrôle en cas d'infection. Les auteurs montrent que la combinaison de toutes leurs mesures de contrôle n'est pas la plus coût-efficace. Cette combinaison doit dépendre des interventions mais aussi de la prévalence et de la transmissibilité de la souche[106].

Les modèles de SARM. Comme nous l'avons vu dans la partie 1, SARM est l'une des principales causes d'IAS dans le monde. Quelques modèles ABM simulent la transmission par contact des SARM et évaluent des mesures de contrôle tels que l'amélioration de l'hygiène des mains[110,120], l'utilisation appropriée d'antibiotique[115,116,119] et le *cohorting*[121,122] pour limiter la propagation de cette BMR dans le milieu hospitalier.

Les modèles de la grippe. Parmi les IAS, la grippe hospitalière a été largement étudiée[63,99,102,103,114,123,124]. Les principales mesures de contrôle pour limiter la transmission vers les patients sont concentrées sur la vaccination et le traitement prophylactique notamment pour le personnel soignant en contact avec les patients.

Les modèles généraux. Plusieurs modèles ne se sont pas concentrés sur un pathogène particulier mais ont choisi de simuler la transmission par contact à l'hôpital de façon plus générale. Ainsi, D'Agata et al., simulent la transmission de bactéries résistantes et non résistantes de façon générale[118]. Barnes et al., ont divisé en deux catégories les BMR : les BMR à forte prévalence et à faible prévalence. Triola et al. ainsi que Temime et al., simulent un modèle de transmission de pathogène se transmettant par contact dans un service[125,126].

2.3.3.4.2 Les interventions évaluées via les ABM

Modélisation de l'hygiène des mains. L'hygiène des mains a montré son efficacité dans la lutte contre les maladies nosocomiales. C'est l'une des stratégies les plus étudiées notamment dans les modèles ABM[104–107,109,110,125,127]. Temime et al., ont montré que la mauvaise pratique d'hygiène des mains en particulier pour le personnel soignant mobile, peut contribuer à une dissémination importante[126,128].

Modélisation de l'emploi du temps et de la réorganisation des soins[111,112,120,129]. Hotchkiss et al. ont développé des modèles ABM en simulant la ségrégation. La ségrégation consiste à établir le rendez-vous avec le patient à fort risque infectieux en fin de journée. Dans une première étude, ils montrent que grouper les rendez-vous des patients à fort risque infectieux en fin de journée par rapport à la prise de rendez-vous aléatoire, diminue la transmission des bactéries résistantes[111]. Cette conclusion est aussi retrouvée dans une seconde étude basée sur un modèle ABM d'une unité de dialyse. Dans ce modèle, la transmission peut se faire via le personnel et via les chaises de dialyse. Concentrer la dialyse en fin de journée pour les patients suspectés d'être infectieux ainsi que la décontamination de l'environnement réduit la transmission des bactéries résistantes aux antibiotiques[112]. Une autre étude de Ferrer et al. modélise la charge de travail et le niveau de fatigue du personnel soignant ainsi que les stratégies de remplacement en cas d'absentéisme (remplacement par un personnel externe ou réaffectation du patient à un autre personnel)[120].

Vaccination et traitement prophylactique. L'évaluation de programmes de vaccination et de prophylaxie par ABM est surtout implémentée dans les modèles de transmission de la grippe et de *C. difficile*[63,99,102,103,108,124]. Par exemple, van den Dool et al. ont montré, au travers de trois articles, que la vaccination des infirmiers a un impact important dans la réduction de la dissémination de la grippe chez les patients. Pour cela, un modèle ABM est utilisé dans ces trois articles pour simuler la dissémination du virus influenza dans une maison de retraite et dans un service de médecine général. Les auteurs estiment, grâce à leur modèle, que 60% des infections

grippales pourraient être évité en augmentant le taux de vaccination des infirmiers en maison de retraite[102]. Par ailleurs, la vaccination préventive des infirmiers est plus efficace en établissement de soin de longue durée mais reste recommandé par les auteurs dans les hôpitaux de court séjour[124]. Enfin, l'effet de deux stratégies de traitement prophylactique à l'oseltamivir (traitement post-exposition et en continue) a été simulé dans une maison de retraite. En l'absence de résistance, le traitement prophylactique en continue donne de meilleurs résultats mais est coûteux. L'extension de la prophylaxie aux infirmiers et aux patients n'a pas un effet plus important que la prophylaxie des patients seuls[103].

Plan d'utilisation d'antibiotique (*Antibiotic Stewardship*). Le bon usage des antibiotiques consiste principalement à moduler la durée de traitement ou à changer d'antibiotique après dépistage (spectre large à spectre plus étroit). Le bon usage des antibiotiques est une mesure de contrôle recommandé par l'OMS. C'est pour cela que plusieurs auteurs ont choisi d'implémenter cette mesure dans leur modèle[105,115–119,130]. Ainsi, D'Agata et al., utilisent un modèle ABM couplé à un système d'équations différentielles de la transmission des BMR pour étudier l'impact de la durée de traitement antibiotique sur la diminution des souches résistantes et non résistantes. Leur étude montre qu'initialiser un traitement assez tôt avec une durée courte est favorable à l'élimination des souches résistantes et non résistantes[118]. Almagor et al., proposent un modèle original basé sur deux effets possibles du traitement antibiotique : l'augmentation de la vulnérabilité et de la contagiosité de la bactérie vis-à-vis du patient suite au traitement. Les auteurs montrent que l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques augmente l'incidence des bactéries résistantes. A l'échelle individuel, le risque d'acquisition pour le patient augmente avec la densité d'antibiotique (correspond à l'augmentation de la proportion de patient admis et traités aux antibiotiques ainsi que de la durée de traitement) chez les patients traités et non traités aux antibiotiques[130]. Le modèle hybride développé par Caudill et al., illustre des stratégies de diagnostic et de traitement à l'imipénème et à l'oxacilline en cas de pneumopathie nosocomiale à *S. aureus* et montre, entre autre, comment celui-ci peut être utile pour renseigner différentes stratégies de traitement antibiotiques[115,116]. En effet, le modèle met en évidence l'impact de l'identification et de la détermination précoce du pathogène et des CMI aux antibiotiques sur la réduction de la charge bactérienne chez les patients présentant une pneumopathie nosocomiale. Enfin, Barnes et al. démontrent que la réduction de la consommation d'antibiotique diminue les taux d'acquisition des BMR à fort et faible prévalence[117].

2.3.3.5 L'utilisation des réseaux hospitalier dans la construction des ABM

La simulation des contacts entre individus passe le plus souvent par la création d'un emploi du temps pour le personnel soignant. Un créneau de plusieurs heures (4, 8 ou 12h) ainsi qu'un nombre de patients à visiter sont alloués à un personnel. La probabilité de contact est souvent homogène entre personnel-patient ou entre personnel-personnel. Néanmoins, certains auteurs ont choisi une approche par réseau de contact pour simuler les interactions. Ces réseaux peuvent être issus de capteurs RFID, de données observationnelles ou être construits de façon artificielle. Par exemple, l'étude de Najafi et al. utilise des données de contact de proximité issues de capteurs RFID pour construire des matrices d'état de transition toutes les 15 secondes[99]. Cet ABM implémenté de matrices de transition est comparé à des contacts aléatoires. Leur étude montre que privilégier les mesures de prévention (prophylaxie) est la meilleure stratégie pour réduire le taux d'attaque de la grippe dans leur hôpital. Hornbeck et al. ont utilisé directement leur réseau de contact issu d'interaction de proximité de type RFID pour modéliser la transmission par contact des SARM dans un hôpital. Leur modèle a permis de tester différents scénarios de lavage de mains par le personnel soignant et de conclure que les membres les plus connectés, s'ils ne sont pas compliants, induisent une augmentation du nombre de patients infectés[71]. Polgreen et al., ont utilisé des données de contact issues d'observation de plus de 15 catégories professionnelles dans un hôpital de l'université d'Iowa entre janvier et décembre 2006[63]. L'ensemble de ces données d'observation leur a permis de construire des réseaux de contact probabilistes, en généralisant le modèle d'Erdős-Rényi pour les graphes aléatoires. Chaque catégorie de personnel a donc une probabilité de contacts différents calculée en fonction de leurs observations. Leur étude montre que vacciner les groupes de personnels qui ont beaucoup de contacts est plus efficace pour le contrôle de la grippe que la vaccination aléatoire. Barnes et al. ont développé un modèle dont les interactions patient-infirmier-médecin sont implémentées par un réseau de contact artificiel. Les infirmiers diffusent plus rapidement les pathogènes au sein de leurs propres cohortes de patients alors que les médecins diffusent moins rapidement les pathogènes mais à l'échelle de l'hôpital[100]. Ong et al. utilisent une technique de SIG (système d'information géographique) pour renseigner sur l'environnement de leur service simulé et ainsi augmenter en précision la localisation de leurs agents[123].

Tableau 2.2. Revue et caractéristiques des ABM hospitaliers publiés entre 2003 et 2018.

Auteur / année	Pathogène modélisé	Données utilisées pour paramétrer le modél	Echelle modélisée	Modélisation de la transmission	Mesures implémentées dans le modèle	Référence
Almagor 2018	Bactérie résistante aux antibiotiques	Littérature	Hôpital	Transmission par contact interindividuel (patient-personnel, patient-patient)	<i>Antibiotic stewardship</i>	[130]
Barker 2018	<i>C. difficile</i>	Littérature	Hôpital	Transmission par contacts interindividuels (patient, visiteurs et personnel soignant)	Hygiène des mains, précaution de contact, nettoyage journalier avec un sporicide, nettoyage terminal de la chambre du patient	[104]
Codella 2013	<i>C. difficile</i>	Données de l'association des hôpitaux du Wisconsin et de la littérature	Hôpital	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel, visiteurs) et par l'environnement	Traitement à la vancomycine, hygiène des mains, isolement des contacts, désinfection des chambres des patients contaminés	[105]
D'agata 2007	Bactérie résistante aux antibiotiques	Données de la littérature et du Beth Israel Deacibess Medical Center	Hôpital	Transmission par contacts interindividuels via le personnel soignant. Utilisation d'équation différentielle	<i>Antibiotic stewardship</i>	[118]
Hotchkiss 2006	Bactérie résistante aux antibiotiques	Données de la littérature	Hôpital	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel, visiteurs) et par l'environnement	Modification du planning des rendez- vous avec les patients	[111]
Hotchkiss 2007	Bactérie résistante aux antibiotiques	Littérature	Unité de dialyse	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel) et par l'environnement (chaise de dialyse)	Test de dépistage à l'admission et attribution du soin en fonction de l'heure et du statut infectieux du patient	[112]
Lanzas 2014	<i>C. difficile</i>	Données électroniques de patients de 6 service de l'hôpital Barnes Jewish de Saint Louis dans le Missouri	Hôpital	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel)	Dépistage à l'admission pour détecter les porteurs asymptomatiques ; isolement dans un seul service	[77]

Najafi 2017	Grippe	Données RFID de contact d'un hôpital de longue durée au Canada	Hôpital de longue durée	Transmission par contact interindividuel (patient, personnel). Utilisation de données de proximités enregistrées par RFID	Vaccination des patients et du personnel, traitement prophylactique, traitement symptomatique et isolement	[99]
Nelson 2016	<i>C. difficile</i>	Littérature	Hôpital	Modèle cout-efficacité des interventions. Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel) et par l'environnement	Dépistage, isolement et traitement des cas, renforcement de l'hygiène des mains, précaution de contact, désinfection de l'environnement	[106]
Polgreen 2010	Grippe	Données de contact par observation de 606h de 15 professions différentes de janvier à décembre 2006 dans l'hôpital de l'université d'Iowa	Hôpital	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel). Modèle de l'hôpital implémenté avec des réseaux de contact construits à partir des données d'observation	Vaccination	[63]
Rubin 2008	Bactériémie induite par cathéter	Données de la littérature et d'une unité de soin intensif local	Unité de soins intensifs	Transmission par les cathéters	Evaluation de deux critères de mesures pour les bactériémies	[129]
Rubin 2013	<i>C. difficile</i>	Données de la littérature	Hôpital	Transmission par contacts interindividuels (via le personnel soignant) et par l'environnement	Hygiène des mains, précaution de contact, décontamination de l'environnement, dépistage précoce, isolement et traitement des cas suspectés	[107]
Van Kleef 2016	<i>C. difficile</i>	Données nationales et régionales, données de la littérature	Hôpital et communauté	Modélisation des mouvements de patients dans un hôpital, dans la communauté et dans un hôpital de longue durée. Modélisation de la transmission via le personnel et/ou via l'environnement	Test de différentes stratégies de vaccination	[108]
Barnes 2010	IAS en général	-	Unité de soins intensifs	Modèle qui intègre un réseau de contact artificiel entre patient, infirmier et médecin	-	[100]

Barnes 2010	SARM	Les paramètres sont estimés par des méthodes de Monte Carlo	Hôpital et Unité de soins intensifs	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel, visiteur)	Hygiène des mains, dépistage des patients, isolement, modulation du ratio patient/personnel soignant dans l'hôpital	[127]
Barnes 2014	<i>A. baumannii</i> SARM VRE (Entérocoques résistants à la vancomycine)	Littérature et données d'observation d'un centre médical	Unité de soins intensifs	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel) et l'environnement	Hygiène des mains et décontamination de l'environnement	[109]
Barnes 2017	Pathogène à forte prévalence (SARM et VRE) et à faible prévalence (<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , CRE)	Données de la littérature	Unité de soins intensifs	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel). Modélisation de l'effet du microbiome et de la mutation en fonction de l'utilisation d'antibiotiques	Diminution de l'utilisation d'antibiotiques de 10 à 25%	[117]
Caudill 2013	IAS en général, illustration avec SARM responsable de pneumopathies nosocomiales	-	Unité de soins intensifs	Modèle hybride : modélisation inter-hôte (interactions entre patient et personnel soignant) avec un ABM et modélisation intra-hôte (population bactérienne) par des équations différentielles	Traitement aux antibiotiques et temps de diagnostic	[116]
Caudill 2017	IAS en général, illustration avec SARM responsable de pneumopathies nosocomiales	-	Unité de soins intensifs	Même modèle que Caudill 2013 avec un paramètre d'immunocompétance et un vecteur de réponse immunitaire de l'hôte	Traitement aux antibiotiques et temps de diagnostic	[115]

Ferrer 2013	SARM	Données de la littérature	Unité de soins intensifs	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel). Implémentation de l'emploi du temps, du niveau de fatigue et de l'absentéisme du personnel soignant	Stratégie de management suite à l'absentéisme du personnel soignant	[120]
Hornbeck 2012	SARM	Données de la littérature et données de capteurs FRID	Unité de soins intensifs	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel). Modélisation des interactions via le vrai réseau de contact	Hygiène des mains	[71]
Hotchkiss 2005	Pathogènes diffusant par contact direct (SARM, VRE, ...)	-	Unité de soins intensifs	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel).	<i>Cohorting</i> , détection et isolement des patients colonisés/infectés, réduction des visites des infirmiers	[122]
Kardas-Sloma 2013	SARM et SASM	Données de consommation antibiotique de 2002 à 2003 en France	Hôpital	Modélisation des interactions et de la dissémination dans un hôpital et dans la communauté. Utilisation d'un ABM pour l'hôpital et d'un modèle compartimental pour la communauté	Réduction de la consommation en antibiotique et changement de groupe d'antibiotiques prescrits	[119]
Laskowski 2011	Virus responsable de syndromes grippaux	Littérature et données du « Winnipeg Regional Health Authority »	Unité d'urgence	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel) et l'environnement, ainsi que de l'immunité individuelle	Port de masque pour les patients ou le personnel soignant infectés, congédier le personnel soignant infecté ou les patients à « faible priorité » (renvoi des patients à leur domicile ou dans une zone restreinte).	[114]
Milazzo 2011	SARM	Données du Ninewells Hospital	Service	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel)	<i>Cohorting</i> spatial et <i>cohorting</i> du personnel	[121]
Meng 2010	SARM	-	Service divisé en plusieurs zones	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel) et l'environnement	Isolement, décolonisation, détection	[113]
Ong 2008	Grippe	Données du service de maladie infectieuse de l'hôpital de	Service de maladies infectieuses	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel, visiteur) et l'environnement dans	-	[123]

		Singapour et des données de SIG (système d'information géographique)		l'espace grâce au système d'information géographique.		
Temime 2009	<i>Staphylococcus aureus</i> et les entérocoques	-	Unité de soins intensifs	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel)	Hygiène des mains du personnel soignant	[128]
Temime 2010	Pathogène circulant via les contacts	-	Unité de soins intensifs	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel)	Hygiène des mains et exposition aux antibiotiques	[126]
Triola 2003	Pathogène circulant via les contacts	Données provenant d'observation d'une unité de soins intensif de 1988 à 2002	Unité de soins intensifs	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel)	Hygiène des mains	[125]
Triola 2004	Pathogène circulant via les contacts	-	Unité de soins intensifs	Comparaison de deux outils de modélisation.	-	[131]
Van Den Dool 2008	Grippe	Données provenant de deux maisons de retraite aux pays bas ainsi que des données de la littérature	hôpital de longue durée (maison de retraite)	Modélisation de la transmission et de la vaccination de la grippe dans une maison de retraite. Utilise un modèle compartimental pour estimer l'incidence et la prévalence dans la communauté des visiteurs et des patients admis	Vaccination	[102]
Van Den Dool 2009	Grippe	Données provenant d'un service pulmonaire, de médecine générale et de maladie infectieuse pour estimer les taux de contact ainsi que	Service (médecine générale, service pneumologie et service de maladies infectieuses)	Modélisation de la transmission et de la vaccination de la grippe. Utilise un modèle compartimental pour estimer l'incidence et la prévalence dans la communauté des visiteurs et des patients admis	Vaccination	[124]

		données de la littérature				
Van Den Dool 2009	Grippe	Données provenant de deux maisons de retraite aux Pays-Bas ainsi que des données de la littérature	Hôpital de longue durée (maison de retraite)	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel, visiteur). Utilise un modèle compartimental pour estimer l'incidence et la prévalence dans la communauté des visiteurs et des patients admis	Test des stratégies de prophylaxie via l'Oseltamivir	[103]
Meyers 2003	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Données d'un hôpital psychiatrique et de la littérature	Hôpital	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel).	<i>Cohorting</i> , précaution contre la transmission par gouttelette et éducation du personnel	[132]
Jaramillo 2015	SARM	-	Service d'urgence	Transmission par contacts interindividuels (patient, personnel, visiteur) et par l'environnement	Hygiène des mains	[110]

PARTIE 3. Comprendre la dynamique des contacts hospitaliers pour anticiper la diffusion des BMR

3.1 L'étude i-Bird

Le projet i-Bird (Individual based investigation of resistance dissemination) est une étude prospective longitudinale mise en place à l'hôpital maritime de Berck-sur-Mer. i-Bird est l'un des *workpackages* du projet européen Mosar (Mastering hOSpital Antimicrobial Resistance) dont l'investigateur principal est le professeur Didier Guillemot. L'enregistrement quotidien de contacts de proximité associés à des données hebdomadaires de prélèvement constitue le point fort de l'étude, qui vise à mieux comprendre la dynamique de transmission de bactéries nosocomiales multirésistantes (entérobactéries BLSE et SARM). L'enregistrement des contacts journaliers et les prélèvements hebdomadaires ont été réalisés de mai 2009 à fin octobre 2009, les deux premiers mois constituant une phase pilote. De début juillet à fin octobre, 329 patients et 263 membres du personnel hospitalier ont participé, soit environ 90% de taux de participation. Différentes catégories professionnelles sont représentées dans l'établissement de soins de suite de l'hôpital de Berck-sur-Mer : les infirmiers, les aides-soignants, les agents de service hospitalier (ASH), les médecins, les brancardiers, les animateurs, les kinésithérapeutes et les ergothérapeutes, le personnel de logistique et d'administration (Figure 3.1B). L'hôpital comprend 5 services spécialisés dans des soins spécifiques : les services M1, M2 et S1 sont dédiés aux soins de rééducation en neurologie, le service S0 dédié en soins de rééducation nutritionnel et le service S2 dédié à la gériatrie. Ces services regroupent des catégories de patients telles que des patients en état végétatif chronique (EVC), des patients en rééducation neurologique, en soins post-opératoire, en gériatrie et en nutrition (Figure 3.1A).

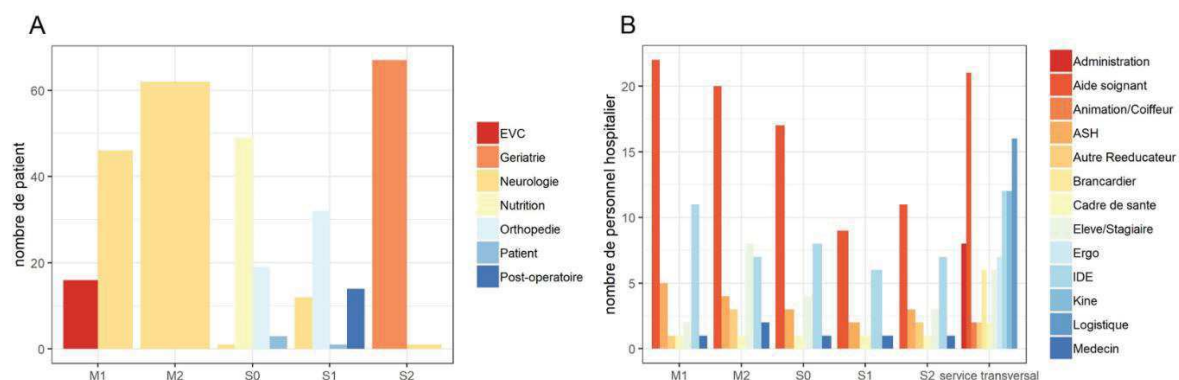


Figure 3.1. Distribution des patients et du personnel hospitalier participant à l'étude i-Bird en fonction du service et de la catégorie. A, le nombre de patients par service, est stratifié selon le motif d'hospitalisation du patient. B, le nombre de membres du personnel par catégorie professionnelle, est recensé selon le service d'affiliation administrative. Le service dit « transversal » regroupe les individus non affiliés administrativement à un service de l'hôpital.

3.1.1 Description des prélèvements

Chaque semaine, les patients et le personnel hospitalier participants à l'étude i-Bird étaient prélevés par écouvillonnage un jour donné, du lundi au jeudi. Les écouvillons nasaux étaient récoltés à la fois sur les patients et le personnel hospitalier tandis que les écouvillons rectaux, et les prélèvements dédiés aux soins (escarres, trachéotomie, etc...), étaient effectués sur les patients uniquement. C'est en tout 10,264 écouvillons qui ont été analysés, congelés à -80°C et stockés à l'hôpital Raymond Poincaré de Garches. Les écouvillons ont étéensemencés sur milieux sélectif aux BLSE ou aux SARM, puis un antibiogramme a été effectué sur chaque colonie. Les *Staphylococcus aureus* ont été génotypés par détection de la séquence polymorphique VNTR dans la région codante 3' de la protéine A, aussi connue sous le nom de « spatype ».

Bien qu'une grande partie des participants ait été prélevée, ceux-ci n'ont pas été prélevés toutes les semaines. Le délai médian entre deux prélèvements consécutifs est de 7 jours. La distribution du délai entre deux prélèvements est présentée dans la Figure 3.2.

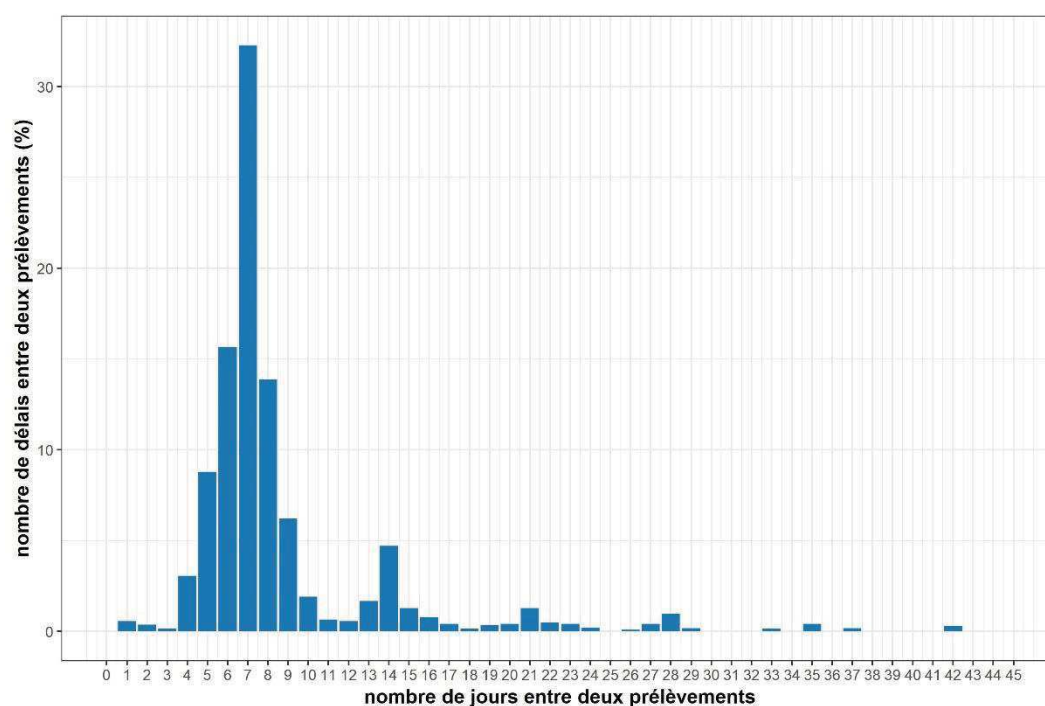


Figure 3.2. Distribution du nombre de jours entre deux prélèvements de mai à fin octobre 2009 en pourcentage du nombre de délais ($n = 5,883$). Les nombres de délais inférieurs à 0.1% ne sont pas représentés.

L'analyse des entérobactéries identifiées dans les prélèvements permet de recenser 75 espèces différentes, dont 10 pour les BLSE. La répartition des espèces BLSE est illustrée dans la Figure 3.3.

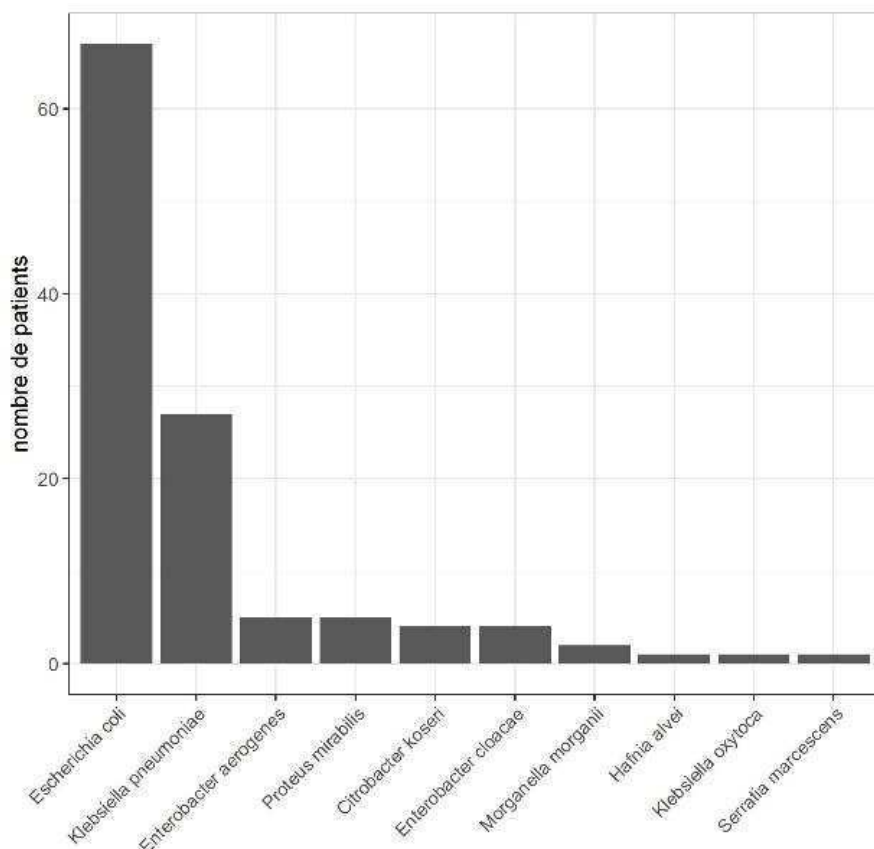


Figure 3.3. Nombre de patients colonisés pour chaque entérobactérie BLSE. Les bactéries BLSE circulantes durant l'étude sont listées en abscisse.

3.1.2 Enregistrement des contacts

Chaque participant de l'étude i-Bird portait un capteur électronique de proximité de la taille d'un badge enregistrant les interactions possibles entre deux individus. Ces capteurs RFID haute résolution sont horodatés et échangent des informations (numéro d'anonymat et temps de proximité) toutes les 30 secondes lorsqu'ils sont à moins de 1.5 mètres. Dans le cadre de cette thèse, nous utiliserons parfois le terme de « contact » pour désigner ces interactions de proximité (IP). Les IP traduiront donc des proximités entre deux individus à moins de 1.5 mètres.

Ces enregistrements RFID ne pouvaient se faire que lorsque deux individus étaient face à face. En effet, le corps humain agit comme un bouclier contre les fréquences utilisées par les capteurs. Pendant les 4 mois d'enregistrements de ces interactions de proximité, les batteries des capteurs ont été remplacées à trois reprises pendant trois jours les 21,22 et 23 juillet, les 27, 28 et 29 août et les 17, 18 et 19 septembre.

3.2 Description de la dynamique des contacts au sein de l'hôpital

Comprendre la dynamique des contacts à l'hôpital a deux principaux objectifs. Le premier est de connaître le fonctionnement des interactions entre les différentes catégories d'individus (patient et personnel soignant) pour comprendre comment se diffusent les pathogènes et cibler d'éventuelles mesures de contrôle en cas d'épidémie à l'hôpital. Le second est d'informer sur l'hétérogénéité dans les contacts interindividuels pour les modélisateurs. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des modèles en épidémiologie suppose que les interactions sont homogènes. Les modèles de simulation au sein d'hôpitaux sont souvent concentrés sur un ou deux services dans des hôpitaux de courte durée[58,67,68,72,74,97,133–138]. De récentes études ont montré que les hôpitaux de longue durée sont d'importants points d'acquisition de résistances, qui par la suite se disséminent dans d'autres établissements[139,140]. Cette acquisition accrue est probablement expliquée par la durée de séjour importante des patients dans les hôpitaux de longue durée. L'étude des interactions dans ce type d'établissement permet donc de mieux comprendre comment s'organise la dynamique patient-personnel soignant mais aussi patient-patient. Ces interactions pourront servir de base pour élaborer des mesures de contrôle en cas d'épidémie.

Pour répondre à cette problématique, deux objectifs seront abordés dans cette partie. Dans un premier temps, le réseau de contact de l'étude i-Bird sera décrit au travers de différents indicateurs pour mieux comprendre l'organisation dans un hôpital de longue durée mais aussi pour servir de base aux modélisateurs. Dans un second temps, les facteurs associés au fait d'avoir une forte fréquence de contact journalier ou une forte durée cumulée journalière avec les patients ou le personnel hospitalier seront étudiés.

3.2.1 Méthodes

3.2.1.1 Description des réseaux de contact

L'ensemble des IP enregistrées au cours de l'étude i-Bird permet de reconstituer de manière dynamique le réseau des contacts interindividuels au sein de l'hôpital. Dans un premier temps, les propriétés topologiques moyennes par jour de ce réseau ont été analysées : degré, densité, *clustering*, assortativité. Dans un deuxième temps, les caractéristiques individuelles des patients et du personnel soignant au sein du réseau ont été analysées en termes de degré et de centralité. Les analyses ont été faites avec le package « *igraph* » du logiciel R (version 3.2.3).

Les tests sur la loi de puissance ont été effectués avec le package « powerLaw » selon la procédure décrite par Clauset et al.[141].

3.2.1.2 Analyse descriptive des IP

La dynamique des IP a été analysée à partir de plusieurs paramètres relatifs à la fréquence et à la durée des contacts.

Le nombre journalier d'IP distinctes pour un individu (IDJ): représente le nombre total d'individus différents rencontrés dans une journée. Ce paramètre traduit la fréquence des contacts distincts journaliers :

$$IDJ(i, t) = \sum_{j \in H(t)} I(i, j, t) \quad (3.1)$$

Où t est le jour de contact de l'individu i dans l'hôpital, et $H(t)$ est l'ensemble des individus présent dans l'hôpital le jour t et $I(i, j, t)$ est défini par :

$$I(i, j, t) = \begin{cases} 0, & \text{si aucune IP n'est enregistré entre } i \text{ et } j \text{ le jour } t \\ 1, & \text{si au moins une IP est enregistré entre } i \text{ et } j \text{ le jour } t \end{cases} \quad (3.2)$$

La durée cumulée d'IP journalière entre deux individus (DCI): représente la durée cumulée d'IP dans une journée entre deux individus. Ce paramètre traduit la durée de contact entre deux individus par jour.

Dans un deuxième temps, pour caractériser les motifs d'IP au sein de chaque catégorie d'individus, ces paramètres sont moyennés sur les individus de chaque catégorie.

Le nombre journalier d'IP distinctes catégorie-spécifique ($IDJc$) est calculé comme :

$$\forall c, IDJc(c) = \frac{1}{N_c} \sum_{i \in c} \frac{1}{D_i} \sum_{t=1}^{D_i} IDJ(i, t) \quad (3.3)$$

Où c est la catégorie (e.g. infirmier, patients, etc.), N_c est le nombre d'individus i appartenant à une catégorie c , D_i le nombre de jours de contact de l'individu i dans l'hôpital et $IDJ(i, t)$, le nombre journalier d'IP distinctes le jour t pour un individu i .

La durée cumulée d'IP journalière catégorie-spécifique ($DCIc$) est calculée comme :

$$\forall c, DCJc(c) = \frac{1}{N_c} \sum_{i \in c} \frac{1}{H} \sum_{j \in H} \frac{1}{D_{i,j}} \sum_{t \in D_{i,j}} DCJ(i, j, t) \quad (3.4)$$

Où c est la catégorie (e.g. infirmier, patients, etc.), N_c est le nombre d'individu i appartenant à la catégorie c , H est l'ensemble des individus présent dans l'hôpital, $D_{i,j}$ le nombre de jours de contact de l'individus i avec j dans l'hôpital et $DCJ(i, j, t)$ la durée cumulée d'IP journalière le jour t entre i et j .

Les contacts entre catégories d'individus sont caractérisés au travers de deux types de matrices établies au sein de chaque service, dans lesquelles les catégories d'individus présents dans le service sont représentées en ligne et les catégories d'individus présents dans tout l'hôpital sont représentées en colonne :

Des matrices de fréquence de contacts : chaque terme représente le nombre moyen journalier d'IP distinctes entre un individu du service d'une catégorie donnée et un individu de l'hôpital d'une autre catégorie. Le terme (i, j) de la matrice dans le service w est calculé comme :

$$\forall (w, c_1, c_2), \quad wIDJ(c_1, c_2) = \frac{1}{N_{w,c_1}} \sum_{i=1}^{N_{w,c_1}} \frac{1}{D_i} \sum_{t=1}^{D_i} \sum_{j=1}^{N_{c_2}} I(i, j, t) \quad (3.5)$$

Où c_1 et c_2 sont deux catégories d'individus, w est le service, N_{w,c_1} est le nombre d'individus appartenant à la catégorie c_1 (personnel ou patients), D_i est le nombre de jours de contact de l'individu i dans l'hôpital, N_{c_2} est le nombre d'individus de la catégorie c_2 présent dans l'hôpital, et $I(i, j, t)$ vaut 1 si au moins un contact a été enregistré entre les individus i et j le jour t ou 0 sinon.

Des matrices de durée de contacts : chaque terme représente la durée moyenne cumulée journalière d'IP entre un individu du service d'une catégorie donnée et un individu de l'hôpital d'une autre catégorie. Le terme (i, j) de la matrice dans le service w est calculé comme :

$$\forall (w, c_1, c_2), \quad wDCJ(c_1, c_2) = \frac{1}{N_{w,c_1}} \sum_{i=1}^{N_{w,c_1}} \frac{1}{N_{c_2}} \sum_{j=1}^{N_{c_2}} \frac{1}{D_{i,j}} \sum_{t=1}^{D_{i,j}} DCJ(i, j, t) \quad (3.6)$$

Où c_1 et c_2 sont deux catégories, w est le service, N_{w,c_1} est le nombre d'individus appartenant à la catégorie c_1 (personnel ou patients), $D_{i,j}$ est le nombre de jours de contact de l'individu i avec

j dans l'hôpital, N_{c2} est le nombre d'individus de la catégorie c_2 présent dans l'hôpital, et $DCJ(i, j, t)$ est la durée cumulée d'IP par jour entre i et j le jour t .

Enfin, l'évolution temporelle par heure des IP au cours d'une journée a été analysée, de manière globale sur l'hôpital et par catégorie (patients-patients, personnel-personnel et personnel-patients). Pour cela, la distribution du nombre de contacts heure par heure pendant toute la durée de l'étude (excluant les trois semaines de changement de capteurs) a été construite.

3.2.1.3 Analyses statistiques.

Les facteurs associés au risque d'avoir une forte fréquence journalière ou une forte durée cumulée journalière d'IP ont été identifiés par des analyses statistiques multivariées.

Pour chaque patient et chaque personnel hospitalier, la fréquence quotidienne de contact (nombre moyen journalier d'IP distinctes) et la durée quotidienne cumulée en contact (la moyenne des durées cumulées d'IP journalières), notées M_w , ont été calculées selon l'équation ci-dessous :

$$M_w = \frac{1}{N} \sum_{p=1}^N \frac{1}{Nd_p} \sum_{k=1}^{Nd_p} C_k^p \quad (3.7)$$

Où N est le nombre d'individus inclus dans l'étude. Nd_p le nombre de jours où au moins un contact a été enregistré (indicateur de présence ou absence dans l'hôpital), C_k^p est le nombre d'IP distinctes (ou la durée cumulée avec un autre individu) enregistré pour un individu p le jour k .

A partir de ces variables continues, des variables discrètes à deux classes (forte fréquence/durée et faible fréquence/durée) ont été construites en utilisant la moyenne additionnée d'un écart type (ET) de ces deux variables. D'autres seuils (moyenne + 2 ET, moyenne + 3 ET) ont aussi été évalués dans le cadre d'une analyse de sensibilité (Annexes tableau S3). La probabilité d'avoir une fréquence ou une durée forte d'IP a été modélisée à l'aide d'un modèle linéaire généralisé à effet mixte (GLMM) ajusté sur la catégorie du personnel hospitalier, la cause d'hospitalisation, l'âge, le genre et le jour de la semaine. Ce modèle tient compte de l'hétérogénéité à travers un paramètre représentant la variation inter-services. Les équations sont les suivantes :

$$Y_{\text{personnel hospitalier}} = (\beta_0 + \beta_{\text{service}}) + \beta_1 \text{Catégorie} + \beta_2 J_s \quad (3.8)$$

$$Y_{\text{patient}} = (\beta_0 + \beta_{\text{service}}) + \beta_1 \text{hospitalisation} + \beta_2 \text{Age} + \beta_3 \text{Genre} + \beta_4 J_s \quad (3.9)$$

$Y_{\text{personnel hospitalier}}$ représente la forte fréquence de contact journalière ou la forte durée de contact cumulée journalière. β_{service} représente l'effet aléatoire sur le service, β_1 et β_2 les effets fixes de la catégorie et du jour de la semaine J_s .

Y_{patient} représente la forte fréquence de contact journalière ou la forte durée de contact cumulée journalière. β_{service} représente l'effet aléatoire sur le service ; $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ et β_4 les effets fixes associés à l'hospitalisation, l'âge le genre et le jour de la semaine J_s .

Pour chaque facteur explicatif, la p-value (P) a été calculée par le test de maximum de vraisemblance. Tous les intervalles de confiances de chaque distribution sont basés sur un t-test. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel R (version 3.2.3) et la fonction “mixed” du package afex de R.

3.2.2 Résultats

3.2.2.1 Description des réseaux de contact

Les tableaux 3.1 et 3.2 décrivent plusieurs caractéristiques topologiques du réseau de contact mesurées dans l'étude i-Bird. Ainsi, le degré journalier moyen est plus important dans le sous-réseau patient-personnel que dans les autres sous-réseaux (Tableau 3.1). Le degré moyen journalier du personnel hospitalier est plus élevé que celui des patients (Tableau 3.2). Le coefficient de *clustering* moyen journalier du réseau est de 0.4, traduisant un effet « petit monde » qui est accentué pour les sous-réseaux personnel-personnel et patient-patient mais absent dans le sous-réseau patient-personnel. Le réseau de contact est légèrement dissortatif, du fait des contacts patient-personnel. En effet, les nœuds à faible degré tels que les patients à mobilité réduite ont tendance à avoir des connexions avec les nœuds à fort degré tels que le personnel soignant. Le personnel a une plus forte centralité intermédiaire que les patients (Tableau 3.2), et se trouve donc plus souvent au centre des chemins du réseau, jouant le rôle d'intermédiaire entre patients. Enfin, la centralité de proximité est équivalente pour les patients et le personnel soignant.

Tableau 3.1. Résumé des caractéristiques moyennes journalières globales du réseau de contact : degré moyen journalier, densité, coefficient de transitivité et assortativité du réseau de contact complet et des sous-réseaux patient-patient (PA-PA), patient-personnel (PA-PE) et personnel-personnel (PE-PE).

	Réseau complet	PA-PA	PA-PE	PE-PE
Degré	13.09	6.11	7.73	6.34
Densité	0.13	0.14	0.11	0.14
Coefficient de <i>clustering</i>	0.40	0.40	0.00	0.54
Assortativité	-0.14	0.11	-0.38	0.11

Tableau 3.2. Résumé des caractéristiques moyennes journalières du réseau de contact pour les patients et le personnel soignant : degré moyen journalier, centralité intermédiaire et centralité de proximité des patients et du personnel soignant dans le réseau.

	Patients	Personnel
Degré (IC 95%)	11.72 (11.01 - 12.42)	14.80 (13.92 - 15.68)
Centralité intermédiaire "betweenness" (IC 95%)	223.80 (200.41 - 245.94)	358.32 (303.98 - 412.66)
Centralité de proximité "closeness" (IC 95%)	2.34E-05 (1.80E-05 - 2.87E-05)	2.82E-05 (1.57E-05 - 4.07E-05)

La distribution des degrés des trois sous-réseaux journaliers patient-patient, patient-personnel et personnel-personnel est décrite en figure 3.4. La distribution des degrés montre que les faibles degrés sont majoritaires dans le réseau, la plupart des individus ayant peu de voisins par jour. Néanmoins, quelques individus du réseau ont beaucoup de voisins, en particulier dans le sous-réseau patient-patient. De plus, la distribution des degrés de ce sous-réseau suit une loi de puissance et confirme qu'il est de type invariant d'échelle (« scale-free », $P = 0.14$). C'est le cas de certains patients qui présentent un degré élevé avec d'autres patients du réseau. Ainsi, les patients à faible mobilité tel que les patients en rééducation neurologique ont moins de voisins journaliers que des patients à mobilité plus importante. De même, certains membres de l'équipe soignante côtoient beaucoup de patients et vice et versa. Ces individus très connectés constituent de potentiels super-propagateurs.

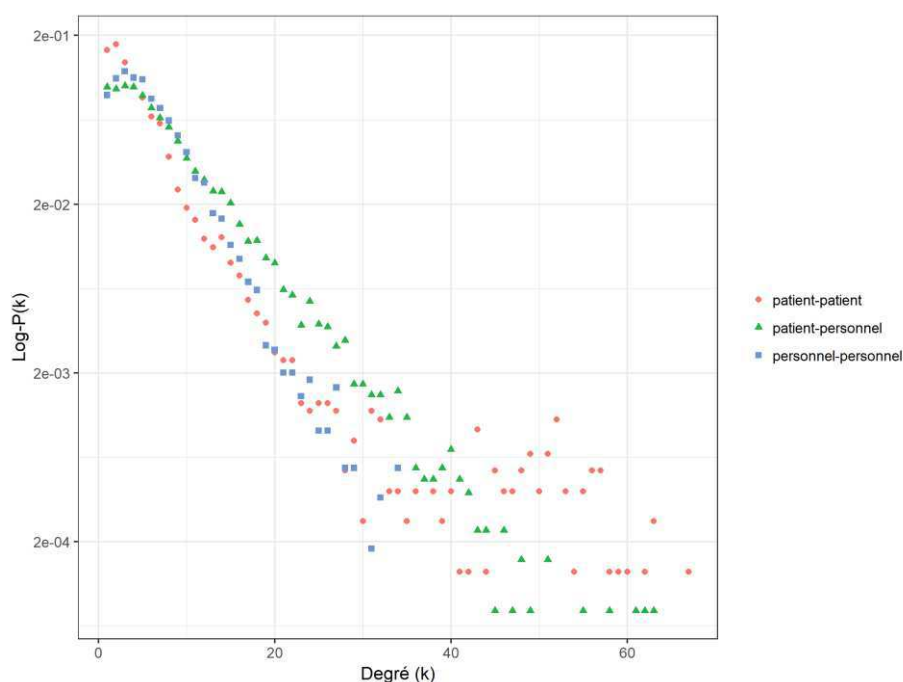


Figure 3.4. Distribution des degrés journaliers des sous-réseaux patient-patient (ronds rouges), patient-personnel (triangles verts) et personnel-personnel (rectangles bleus).

3.2.2.2 Description de la population d'étude

Pour la suite de cette partie, le personnel hospitalier est réparti en six groupes : les infirmiers, le personnel de rééducation, les ASH, les médecins, les brancardiers et le personnel de logistique. La catégorie “infirmiers” comprend les aides-soignants, les infirmiers managers, les infirmiers en poste permanent et les élèves stagiaires. La catégorie “personnel de rééducation” comprend les kinésithérapeutes et les ergothérapeutes. La catégorie “ASH” regroupe les agents en charge de la distribution des repas et de l’hygiène des locaux. La plupart du personnel est affilié de façon administrative aux cinq services de l’hôpital. Le personnel administratif et les animateurs/coiffeurs ont été exclus du fait de leur faible nombre de contacts. Certaines catégories comme les brancardiers, le personnel logistique ou les infirmiers de nuit n’ont pas de service associé et sont regroupés dans un service artificiel appelé “service transversal”. C’est au total 2,671,832 IP qui ont été utilisées dans cette analyse. Parmi ces IP, 2,279,515 (85.32%) impliquent des patients, 944,142 (35.34%) impliquent des infirmiers, 94,100 (3.52%) impliquent le personnel de rééducation, 109,789 (4.11%) impliquent les ASH, 36,791 (1.38%) impliquent les brancardiers et 33,406 (1.25%) impliquent les médecins. Seul 4,774 (0.18%) et 1,106 (0.04%) IP ont été recensées pour le personnel administratif et les animateurs/coiffeurs.

3.2.2.3 Fréquence et durée des IP par service et par catégorie

Pour un individu donné dans l'hôpital, la médiane du nombre journalier d'IP distinctes est de 11.6 (1.6-47.3), et la médiane de la durée cumulée d'IP journalière est de 17.1 minutes (1.1-174.1). La moyenne du nombre journalier d'IP distinctes et la moyenne de la durée cumulée d'IP journalière de chaque catégorie sont reportées dans la Figure 3.5. Les IP sont plus fréquentes pour les brancardiers (24.6 IP distinctes/jour, IC 95% : 10.5-38.6), les médecins (21.3 IP distinctes/jour, IC 95% : 13.5-28.6) et pour les infirmiers (14.3 IP distinctes/jour, IC 95% : 13.5-15.0) par rapport aux patients (11.2 IP distinctes/jour, IC 95% : 29.7-35.3).

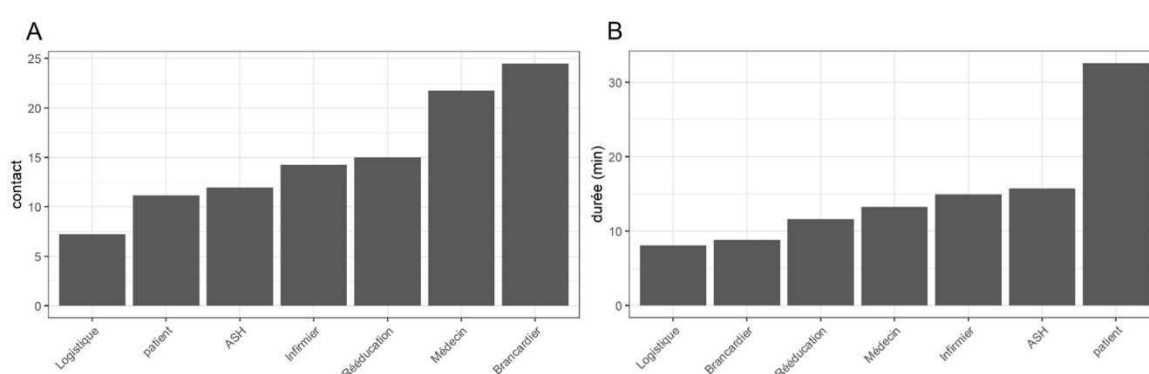


Figure 3.5. Nombre d'IP distinctes par jour (A) et durée cumulée d'IP journalière (B) par catégorie. Les nombres journaliers d'IP distinctes ainsi que les durées cumulées d'IP journalières sont moyennées par individu et par catégorie (profession du personnel hospitalier et patient).

Les matrices de contacts entre les catégories d'individus à l'hôpital sont décrites en Figure 3.6 (fréquence du nombre journalier d'IP distinctes) et en Figure 3.7 (durée cumulée d'IP journalière). Les individus des services de neurologie S1 et du service transversal ont le plus grand nombre journalier d'IP avec les autres catégories, en particulier avec les patients. Les patients des services de nutrition S3 et de neurologie S1 ont le plus d'IP par jour. Les IP de type brancardier-patient, médecin-patient et infirmier-patient sont les plus fréquentes, quel que soit le service.

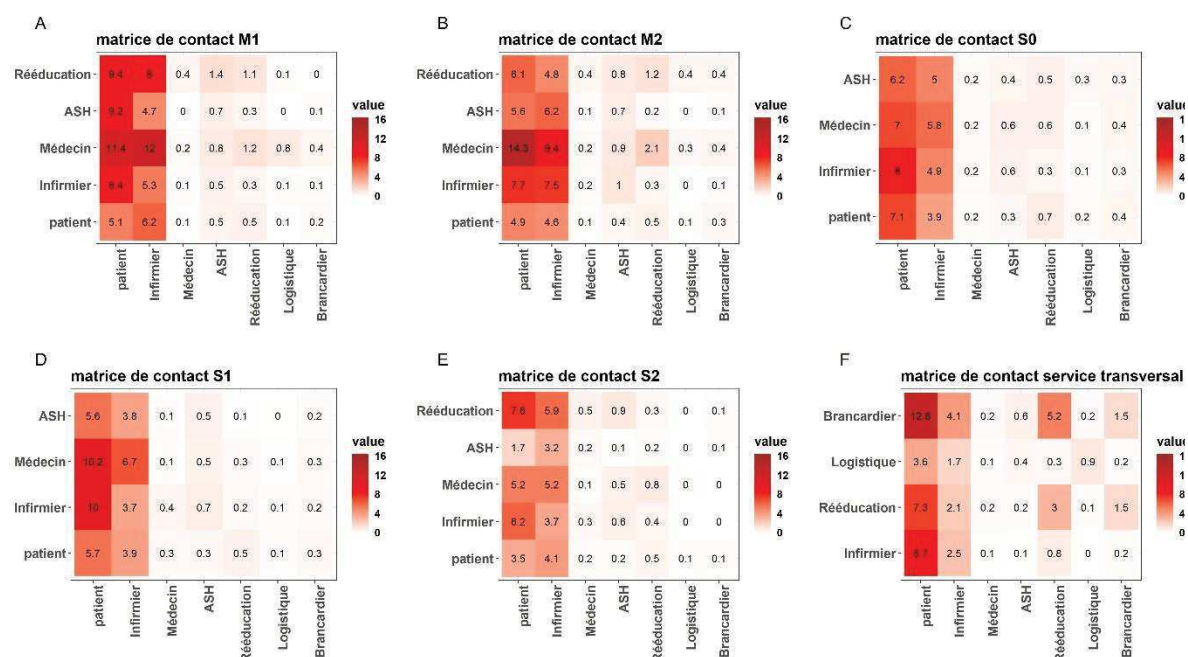


Figure 3.6. Matrice de contact par service. Ces matrices regroupent le nombre moyen journalier d'IP distinctes service-spécifique entre les individus de chaque catégorie de l'hôpital. En A, service de neurologie M1, B, service de neurologie M2 ; C, service de nutrition S0 ; D, service de neurologie S1 ; E, service de gériatrie S2 ; F, service transversal regroupant les individus non affiliés administrativement aux différents services. Chaque case représente le nombre moyen d'individus distincts rencontrés par jour entre un individu d'une catégorie service-spécifique (ligne) et un individu d'une catégorie de l'hôpital (e.g. non service-spécifique, colonne).

C'est dans le service de gériatrie S5 et de neurologie S1 que les IP sont les plus longues. La durée cumulée moyenne d'IP journalière entre patients est importante (69.4 minutes/jour, IC 95% : 61.5-77.3), avec une durée de 2 heures/jour (112.9 minutes/jours) en gériatrie. Pour le personnel hospitalier, ce sont les médecins qui passent le plus de temps avec les autres individus de l'hôpital, en particulier avec les patients. A l'inverse, la durée cumulée moyenne des IP infirmier-patient est courte (13.5 minutes/jours, IC 95% : 11.4-15.7).

Des données de moyenne et d'écart type du nombre journalier d'IP distinctes et de la durée cumulée d'IP journalière pour les patients selon leur motif d'hospitalisation et pour le personnel hospitalier selon leur catégorie professionnelle sont détaillées en annexes (Tableau S1 et S2).

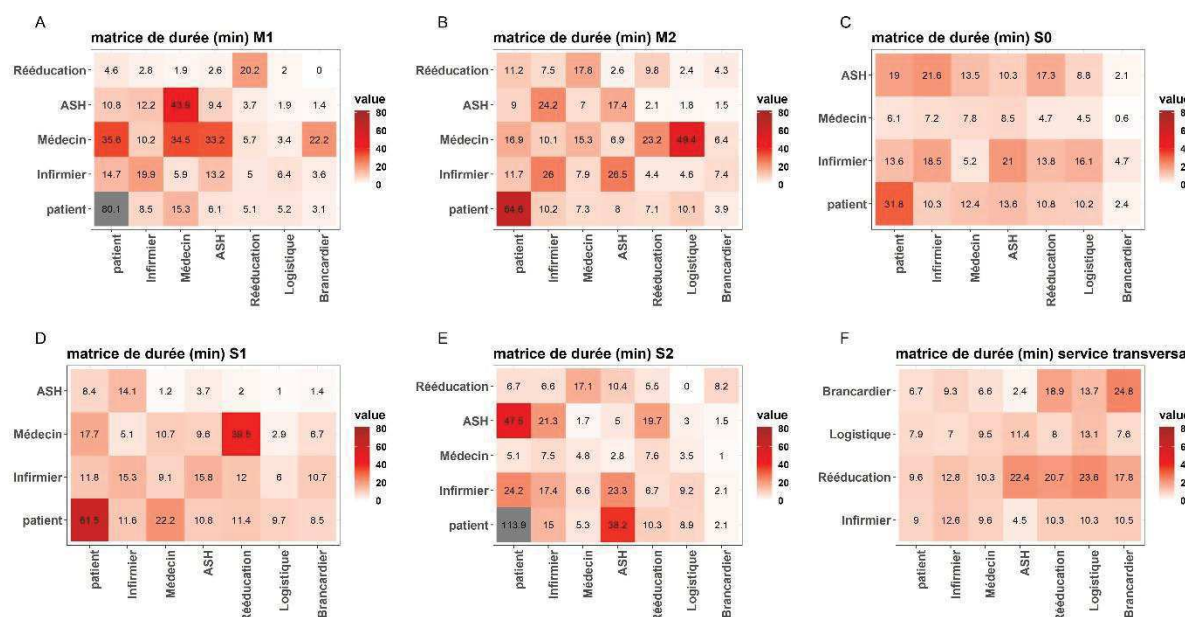


Figure 3.7. Matrice de durée par service. Ces matrices regroupent la durée cumulée d'IP journalière service-spécifique entre les individus de chaque catégorie de l'hôpital. En A, service de neurologie M1, B, service de neurologie M2 ; C, service de nutrition S0 ; D, service de neurologie S1 ; E, service de gériatrie S2 ; F, service transversal regroupant les individus non affiliés administrativement aux différents services. Chaque case représente la durée cumulée moyenne de contact entre un individu d'une catégorie service-spécifique (ligne) et un individu d'une catégorie de l'hôpital (e.g. non service-spécifique, colonne).

3.2.2.4 Tendances journalière des IP

L'évolution des IP sur une fenêtre de 24h est décrite dans la Figure 3.8. La majorité des IP ont lieu le matin entre 5 et 11 heures. La distribution des IP est différente la semaine et le weekend. Le nombre de contacts est moins important le weekend, même si la distribution conserve la même forme. La fréquence du nombre d'IP distinctes par heure diminue l'après-midi quel que soit le jour de la semaine, avec une légère augmentation vers 6-8 heures pour les patients. Ces tendances varient en fonction du type d'individu en contact. En effet, le nombre d'IP distinctes de type patient-patient par heure est légèrement plus faible la nuit mais reste plus élevé que les autres types d'IP.

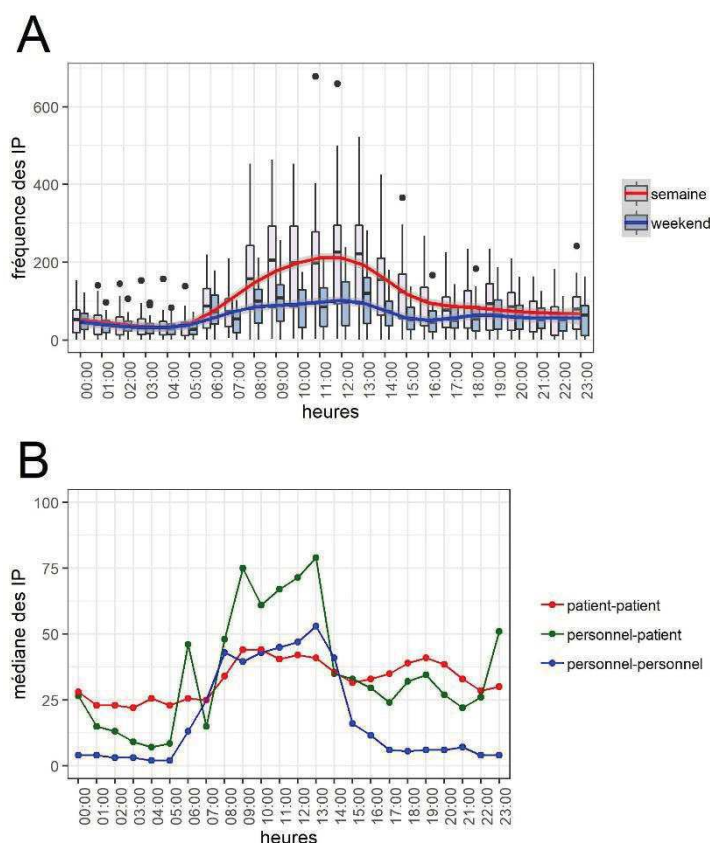


Figure 3.8. Evolution temporelle des IP sur une journée. En A, diagramme en boîte de la distribution des IP par heure pour les jours de la semaine (boîte rose et ligne rouge) et pour les weekends (boîte bleue et ligne bleue). Les lignes rouge et bleue correspondent à une régression GAM. En B, médiane du nombre journalier d'IP distinctes pour les contacts patients-patients, personnel-patients et personnel-personnel de chaque semaine d'étude.

3.2.2.5 Facteurs associés à une fréquence importante de contact journalier ou à une durée cumulée longue de contact parmi le personnel hospitalier

Les analyses statistiques pour le personnel hospitalier ont été faites sur 5,240 individus-jours. Les facteurs “catégories de personnel hospitalier” ainsi que “jours de la semaine” sont significativement associés à une forte fréquence de contact journalière et une longue durée de contact cumulée journalière de contact (Tableau 3.3). Les brancardiers (odds-ratio (OR) : 10.81, IC 95% : 7.15–16.36) et les médecins (OR : 2.99, IC 95% : 1.47–6.09) ont plus de risque d'avoir des contacts fréquents que les infirmiers, ce qui n'est pas le cas pour les ASH (OR : 0.63, IC 95% : 0.46–0.88). Le personnel de rééducation a un risque de longue durée de contact cumulée journalière plus faible, par rapport aux infirmiers (OR : 0.37, IC 95% : 0.22–0.63). Pour le facteur “jour de la semaine”, les mardis (OR : 1.38, IC 95% : 1.06–1.82) et vendredis (OR : 1.35, IC 95% : 1.04–1.75) sont plus souvent associés au risque d'avoir beaucoup de

contacts journaliers que les mercredis. Contrairement aux samedis et dimanches qui présentent un risque moins important. De façon intéressante, les samedis sont associés à un risque élevé d'avoir une longue durée de contact cumulée journalière (OR : 1.88, IC 95% : 1.35–2.6).

Tableau 3.3. Facteurs associés à la forte fréquence de contact journalière et à une forte durée de contact cumulée journalière parmi le personnel hospitalier. Ces résultats proviennent du modèle mixte à intercept aléatoire service-spécifique qui tient compte de la variation intra- et inter-service.

Facteur	niveau	OR	IC 95%	p-value
Forte fréquence d'IP distinctes	ASH	0.63	(0.46 - 0.88)**	1.1E-32
	Brancardier	10.81	(7.15 - 16.36)***	
	Logistique	0.51	(0.25 - 1.03)	
	Médecin	2.99	(1.47 - 6.09)**	
	Rééducation	1.24	(0.92 - 1.68)	
	Lundi	0.86	(0.66 - 1.13)	2.3E-17
	Mardi	1.00	(0.75 - 1.32)	
	Jeudi	1.38	(1.06 - 1.82)*	
	Vendredi	1.35	(1.04 - 1.75)*	
	Samedi	0.65	(0.45 - 0.93)*	
Forte durée cumulée d'IP	Dimanche	0.25	(0.16 - 0.40)***	5.5E-05
	ASH	1.07	(0.80 - 1.42)	
	Brancardier	0.43	(0.16 - 1.20)	
	Logistique	0.81	(0.38 - 1.72)	
	Médecin	0.00	(0.00 - 1.3e+46)	
	Rééducation	0.37	(0.22 - 0.63)***	7.5E-04
	Lundi	1.06	(0.77 - 1.46)	
	Mardi	1.04	(0.75 - 1.46)	
	Jeudi	0.87	(0.61 - 1.24)	
	Vendredi	1.14	(0.83 - 1.57)	
	Samedi	1.03	(0.71 - 1.51)	1.88 (1.35 - 2.61)***
	Dimanche	1.88	(1.35 - 2.61)***	

Note : Niveau observé pour un test de Wald : * <0.05, ** <0.01, *** <0.001. OR : odds ratio.

3.2.2.6 Facteurs associés à la forte fréquence de contact journalière ou une importante durée cumulée de contact journalière parmi les patients

Les analyses statistiques ont été faites sur 7,219 individus-jours. Les facteurs “motif d’hospitalisation”, “âge” et “jour de la semaine” sont significativement associés au risque d’avoir une forte fréquence de contact journalière (Tableau 3.4). Les patients post-opératoires ont un risque plus important de forte fréquence de contact journalière (OR : 1.77, IC 95% : 1.15–2.73), contrairement aux patients en rééducation nutritionnelle. Concernant les âges, les deux groupes d’âges les plus jeune et les 60-70 ans sont associés à une forte fréquence de contact journalière (OR : 1.3, IC 95% : 1.02–1.66) ainsi qu’aux longues durées de contact cumulées journalières (OR : 1.42, IC 95% : 1.10–1.80). Comme pour le personnel hospitalier, les mardis (OR : 1.47, IC 95% : 1.14–1.90) et vendredis sont associés au risque d’avoir de forte

fréquence de contact journalière (OR : 1.52, IC 95% : 1.19–1.96), contrairement aux samedis et dimanches. Les samedis et dimanches sont associés au risque d’avoir une longue durée de contact cumulée journalière (OR : 2.01, IC 95% : 1.52–2.7 ; OR : 3.39, IC 95% : 2.60–4.40). Être un homme est significativement associé au risque d’avoir une longue durée de contact cumulée journalière (OR : 1.41, IC 95% : 1.12–1.5).

Tableau 3.4. Facteurs associés à la forte fréquence de contact journalière et à la forte durée de contact cumulée journalière parmi les patients. Ces résultats proviennent du modèle mixte à intercept aléatoire service-spécifique qui tient compte de la variation intra- et inter-service.

	Facteur	niveau	OR	IC 95%	p-value
forte fréquence d'IP distinctes	Hospitalisation (réf : Orthopédie)	Gériatrie	0.65	(0.22 - 1.95)	1.7E-03
		Neurologie	0.87	(0.61 - 1.25)	
		Nutrition	0.64	(0.46 - 0.88)**	
		Post-opération	1.77	(1.15 - 2.73)**	
	Age (réf : [50,60))	[18,30)	2.27	(1.41 - 3.66)***	6.3E-06
		[30,40)	1.70	(1.29 - 2.21)***	
		[40,50)	1.08	(0.83 - 1.39)	
		[60,70)	1.30	(1.02 - 1.66)*	
		[70+]	0.80	(0.58 - 1.09)	
	Genre (réf : Femme)	Homme	0.86	(0.73 - 1.02)	8.4E-02
	Jour de la semaine (réf : Mercredi)	Lundi	0.82	(0.62 - 1.08)	1.1E-66
		Mardi	0.74	(0.56 - 0.98)*	
		Jeudi	1.47	(1.14 - 1.90)**	
		Vendredi	1.52	(1.19 - 1.96)***	
		Samedi	0.11	(0.06 - 0.19)***	
		Dimanche	0.16	(0.10 - 0.26)***	
forte durée cumulée d'IP	Hospitalisation (réf : Orthopédie)	Gériatrie	2.75	(0.87 - 8.75)	1.5E-01
		Neurologie	1.31	(0.96 - 1.80)	
		Nutrition	0.64	(0.19 - 2.15)	
		Post-opération	0.91	(0.62 - 1.33)	
	Age (réf : [50,60))	[18,30)	1.04	(0.62 - 1.75)	8.7E-10
		[30,40)	1.27	(0.97 - 1.66)	
		[40,50)	1.18	(0.93 - 1.51)	
		[60,70)	1.42	(1.10 - 1.82)**	
		[70+]	0.41	(0.29 - 0.60)***	
	Genre (réf : Femme)	Homme	1.31	(1.12 - 1.54)***	8.3E-04
	Jour de la semaine (réf : Mercredi)	Lundi	0.92	(0.68 - 1.26)	1.3E-33
		Mardi	1.17	(0.87 - 1.58)	
		Jeudi	1.09	(0.81 - 1.49)	
		Vendredi	1.11	(0.82 - 1.50)	
		Samedi	2.01	(1.52 - 2.66)***	
		Dimanche	3.39	(2.60 - 4.41)***	

*Note : Niveau observé pour un test de Wald : * <0.05, ** <0.01, *** <0.001. OR : odds ratio.*

3.3 Discussion

Cette étude décrit la dynamique et l'hétérogénéité des IP dans un hôpital de longue durée grâce à la technologie RFID. Les interactions entre les différentes catégories de personnels hospitaliers et des patients au sein des différents services de Berck-sur-Mer ont été décrites au travers de matrices de contacts. Les facteurs associés au risque d'avoir un nombre important d'IP distinctes par jour ainsi qu'au risque d'avoir de longues durées cumulées ont été identifiés.

3.3.1 Comparaison avec l'état de l'art

Nos résultats sont cohérents avec les études précédemment publiées analysant des données d'IP à l'hôpital. Ces études rapportent également que les médecins et les infirmiers ont beaucoup de contacts distincts journaliers[69,72,74]. Ces catégories passent beaucoup de temps avec les patients âgés et les patients nécessitant des soins particuliers (e.g. soins post-opératoire). Cependant, dans notre étude, les patients passent plus de temps en contact entre eux ce qui n'est pas le cas dans d'autres types d'hôpitaux où les durées de contact patient-personnel sont plus longues que les durées de contact patient-patient[69]. Cette différence est due en partie aux activités complémentaires de l'établissement telles que la rééducation en groupe, la salle de cinéma, ou la possibilité d'avoir un coiffeur dans l'enceinte de l'hôpital favorisant les interactions entre patients. De plus, les patients restent plus longtemps dans un hôpital de rééducation ce qui favorise les échanges entre patients et se traduit par une durée longue de contact. D'autres types de personnels hospitaliers ont aussi des contacts fréquents avec les patients. Il s'agit par exemple du personnel de rééducation ou encore des brancardiers. Ces derniers ont des fréquences journalières d'IP distinctes élevées (Tableau 3.3).

Les contacts sont concentrés le matin avec une diminution dans l'après-midi. Ce type d'évolution est retrouvé dans d'autres études similaires[69]. Le nombre de contacts par heure dans l'hôpital diffère selon les jours (Annexes, Figure S1), particulièrement le weekend où le nombre de contacts par heure est moins important que la semaine. A l'inverse, les IP sont plus longues durant le weekend, probablement à cause des différentes activités sociales proposées par l'établissement. Ces périodes de forte densité de contact peuvent jouer un rôle important dans la dynamique de propagation des pathogènes.

3.3.2 Implications des résultats dans le contrôle de la diffusion des infections nosocomiales

Dans les hôpitaux de rééducation tels que celui de Berck-sur-Mer, la durée de séjour des patients ainsi que la durée de contact patient-patient sont plus longues que dans les hôpitaux classiques. Cette dynamique interindividuelle spécifique peut conduire à des transmissions particulières. Ainsi, les interventions classiquement mises en place dans les hôpitaux de soins aigus pourraient y avoir une efficacité limitée. Nos résultats montrent que l'hétérogénéité des contacts à l'échelle individuelle et à l'échelle du service a un impact potentiel dans l'élaboration

de futures stratégies de contrôle dans les hôpitaux de longue durée en cas d'épidémie de pathogènes se transmettant par le réseau de contact.

Durant l'étude, la fréquence des contacts était plus importante dans les services de rééducation en neurologie S1 et S2 que dans les autres services (Figure 3.6, Annexes tableaux S1 et S2). Les soins requis en neurologie sont souvent d'une durée plus longue (ex : repas) et requièrent des contacts répétés avec le personnel hospitalier, expliquant ainsi la répartition des contacts dans ces services (Tableau 3.4). Les contacts patient-patient sont très fréquents dans le service de nutrition (service S3). Ces patients sont très mobiles et peuvent plus facilement circuler dans l'hôpital que les patients en gériatrie ou en neurologie (Figure 3.6, Annexes Tableau S1). Le risque d'avoir beaucoup d'IP par jour y est plus faible et leurs contacts sont essentiellement du type patient-patient. Un autre point intéressant concerne les patients en gériatrie (service S5) qui présentent une forte durée moyenne de contact patient-patient et personnel-patient par jour alors que le nombre total d'IP distinctes reste faible (Figure 3.6 et 3.7, Annexes Tableaux S1 et S2).

Les informations présentées dans cette étude peuvent permettre de réfléchir et proposer des mesures ciblées sur les services en cas d'épidémie ou d'endémicité d'un pathogène hospitalier. D'ailleurs, au cours de la période de recueil des contacts décrits ici, de façon intéressante, l'incidence des entérobactéries BLSE et des SARM était plus élevée dans le service de rééducation en neurologie S1 et dans le service de gériatrie S5. L'étude des catégories de personnel hospitalier montre également que certaines catégories sont en contact avec un nombre encore plus important de patients différents chaque jour. Ces catégories "à risque de contact" peuvent jouer un rôle important dans la dynamique de propagation. Cela concerne en particulier les personnels non rattachés à un service unique, et qui peuvent être en contact avec des patients de tout l'hôpital. Les brancardiers et les médecins en sont un exemple intéressant. En effet, bien que les médecins soient affiliés à des services particulier, l'étude de leurs contacts montrent qu'ils sont souvent en interaction avec des patients provenant d'autres services[71,128]. Ainsi, ces catégories de personnel pourraient jouer un rôle de « super-propagateur » de pathogène au sein de l'hôpital, s'ils ne suivent pas les bonnes pratiques d'hygiène notamment axées sur une hygiène des mains fréquente et appropriée. Deux grands schémas d'interactions sont possibles pour ces potentiels super-propagateurs : (i) un grand nombre de contacts distincts par jours avec de longue durée, typiquement les interactions des médecins avec les patients les plus âgés (Annexes Tableau S4), (ii) beaucoup de contacts

distincts par jour mais de courte durée, tels que les interactions brancardier-patient. L'organisation des emplois du temps peut également jouer un rôle crucial dans la concentration des contacts. Par exemple, nous avons montré que durant la période de l'étude, la durée des contacts personnel de rééducation-patient est plus longue le vendredi (Annexe Tableau S4). Réorganiser les emplois du temps sur la semaine dans un objectif de diluer les contacts est un exemple de stratégie à considérer afin de limiter la dissémination de pathogènes en cas d'épidémie. Il serait ainsi intéressant de considérer ces aspects pour concevoir de nouvelles stratégies d'interventions. Renforcer l'hygiène des mains et les interventions d'éducation sont des exemples d'interventions qui pourraient impacter les contacts des personnels mobiles comme les brancardiers ou les médecins. De plus, une des spécificités des hôpitaux de longue durée est la forte fréquence de contact entre les patients. Ceux-ci passent beaucoup de temps en petit groupe avec une forte proximité. La mise en place de campagnes de communication, notamment visant les patients pourrait également être considérée dans ce type d'hôpitaux.

3.3.3 Implication des résultats sur la modélisation mathématique en épidémiologie

La modélisation mathématique est un outil largement utilisé pour le contrôle des épidémies dans les établissements de soins[88]. L'une des principales limitations des modèles existant réside en leur manque de réalisme concernant les interactions interindividuelles. Cette étude apporte une description détaillée de la dynamique des contacts dans un type d'hôpital peu étudié : l'hôpital de longue durée. Ces informations peuvent être utiles pour la modélisation de la propagation des IAS. Nous avons identifié et caractérisé plusieurs profils de contacts dépendant des caractéristiques propres aux patients, aux personnels et aux services. Ces informations peuvent servir de base pour construire un modèle complet et réaliste d'un hôpital de longue durée. D'après nos connaissances, cette étude est la première décrivant des données d'un hôpital entier. La plupart des modèles ne se concentrant que sur un ou deux services[68,69,72].

De plus, les hôpitaux de longue durée représentent de potentiels endroits à risque pour l'émergence et la dissémination d'IAS, en particulier sur l'émergence des BMR. Ces données ont un potentiel impact pour aider au contrôle global de la dynamique des IAS[139,140].

3.3.4 Limites de l'étude

Cette analyse présente plusieurs limites discutées ci-dessous.

Tout d'abord, bien qu'une bonne corrélation entre les données RFID et l'observation directe ait été rapportée[68], cette technologie présente certaines limites, notamment concernant la mesure des contacts pertinents pour la transmission. Dans notre étude, chaque IP de moins de 1.5 mètre est enregistrée, sans information sur la distance entre deux individus. L'information concernant l'existence d'un contact physique n'est pas connue. Par ailleurs, certaines interactions brèves (comme se croiser dans un couloir, e.g. 30s ou 1 min), sans conséquence sur la transmission de pathogènes, sont également capturées. De manière générale, l'implication des IP en termes de risque infectieux dépend évidemment du mode de transmission du pathogène. Ainsi, une analyse de 2015 réalisée à partir des données i-Bird a montré que la transmission des SARM était corrélée avec le réseau d'IP[58]. Le rôle des IP sur la transmission des entérobactéries n'avait pas encore été analysé avant cette thèse et fera l'objet de la partie suivante.

De plus, bien que les batteries des capteurs aient été rechargées sur trois périodes de trois jours pendant l'étude, certaines batteries se sont déchargées plus rapidement que prévu. Quelques capteurs ont interrompu la transmission de façon aléatoire avant les dates de changement de batterie. Ce problème est une conséquence négative de la durée longue d'enregistrement de nos données via RFID contrairement aux autres études du même acabit qui elles portaient uniquement sur des durées courtes de suivi de la population (une semaine ou deux)[67]. Néanmoins, malgré le manque d'information de certains capteurs, il reste toujours assez de puissance statistique pour décrire la dynamique des contacts et identifier les facteurs associés à la forte fréquence de contact journalière et aux longues durées de contact cumulées. Par ailleurs, ce problème de batterie peut être vu comme un processus aléatoire. Les données manquantes dues à ces événements pouvant alors être considérées comme aléatoires et n'affectant pas les conclusions observées.

Par ailleurs, la période de recueil des données, entre début juillet et fin octobre 2009, peut présenter des spécificités. Cette période recouvre en effet les vacances scolaires du 2 juillet au 2 septembre, avec des changements de personnels soignants plus fréquents pour pallier aux absences des uns et des autres. Ceci a aussi pu conduire à un port de badge moins régulier. A l'inverse, cette période présente l'avantage de ne pas intégrer les phases de circulation des virus hivernaux tels que la grippe. En effet, lorsque ces virus circulent, la mise en place de certaines mesures de prévention et de contrôle telles que le port de masque ou le renforcement de la décontamination des mains peut influencer la dynamique des contacts.

Enfin, les IP des visiteurs n'ont pas été enregistrés durant l'étude. Ces données visiteurs auraient été précieuses pour comprendre plus finement la diffusion des pathogènes qui circulent également en communauté.

3.3.5 Conclusions

Cette partie décrit la dynamique des contacts entre les catégories d'individus dans un hôpital entier sur une longue période. L'utilisation de ce type de données permet d'informer les modèles mathématiques de la transmission de pathogènes hospitaliers, qui sont aujourd'hui essentiels pour améliorer notre connaissance des BMR. Toutefois, utiliser des données de contact pour modéliser la transmission suppose que le pathogène étudié se diffuse au travers des contacts. Comprendre les voies de dissémination des BMR est donc une étape indispensable à l'utilisation préalable des réseaux d'IP dans des modèles.

PARTIE 4. La diffusion des BMR au travers des IP : exemple des BLSE sur le réseau i-Bird

4.1 Introduction

Bien comprendre les routes de transmission des BMR à l'hôpital est nécessaire pour limiter le risque de survenue des IAS associées[142]. C'est dans ce but que de nouvelles technologies de mesure d'interactions de proximité (IP), via des capteurs sans fils[143,144], ont été récemment utilisées à l'hôpital[67,69,97,145]. Les IP semblent, en effet, être un bon proxy pour mesurer les contacts humains et être à l'origine de transmissions interindividuelles pour certains pathogènes[134,135,137,146]. Une étude récente par Obadia et al., analysant les données de l'étude i-Bird a ainsi montré que la transmission des *Staphylococcus aureus* pouvait être expliquée par le réseau d'IP[58,138]. Dans cette partie, nous examinerons séparément, à partir de ces mêmes données, le rôle des IP dans la dissémination de *E. coli* BLSE (BLSE-EC) et de *K. pneumoniae* BLSE (BLSE-KP)[142]. En utilisant un modèle mathématique, nous testerons si les IP peuvent être un outil d'information pour l'élaboration et l'organisation de mesures d'interventions dans un hôpital de longue durée comme celui de Berck-sur-Mer.

4.2 Matériels et Méthodes

4.2.1 Définitions liées au portage bactérien

Définition d'un isolat. Un isolat est défini comme une bactérie BLSE-EC ou BLSE-KP avec une séquence de résistance unique (différences R/S considérées uniquement).

Cette définition a été obtenue via une étude préliminaire des proximités entre les isolats observés au cours de l'étude. Dans l'étude i-Bird, le profil de résistance à 28 antibiotiques est disponible pour toutes les entérobactéries détectées (Annexes Tableau S5). Comme toutes les bactéries étudiées sont productrices de BLSE, nous nous sommes concentrés sur 12 antibiotiques discriminants sur les autres résistances et avons exclu les antibiotiques sélectifs pour les BLSE. Ce profil ainsi simplifié inclut 5 aminoglycosides (K pour la kanamycine, GM pour la gentamicine, TM pour la tobramycine, NET pour la netilmicine, et AN pour l'amikacine), 4 fluoroquinolones (NA pour l'acide nalidixique, OFX pour l'ofloxacin, LVX pour la levofloxacin, et CIP pour la ciprofloxacine), le co-trimoxazole (SXT), la tétracycline (TE) et la fosfomycine (FOS).

Dans ces analyses, les statuts S, I ou R (susceptible, intermédiaire ou résistant) vis-à-vis de chaque antibiotique définissent une séquence de taille $n = 12$. Il est ainsi possible de calculer une distance phénotypique entre deux isolats, définie comme le nombre de différences R-S vis-à-vis des différents antibiotiques entre les séquences. Les différences de types S-I ou I-R ne sont pas discriminantes ici et considérées comme négligeables.

Ainsi, la distance entre deux profils de résistance $P_i = (X_k^{(i)})_{k=1\dots n}$ et $P_j = (X_k^{(j)})_{k=1\dots n}$, où n est le nombre d'antibiotiques considéré, est calculée comme :

$$D(P_i, P_j) = \sum_{k=1}^n d_k^{i,j}, \text{ avec } d_k^{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{si } (X_k^{(i)}=S \text{ et } X_k^{(j)}=R) \text{ ou si } (X_k^{(i)}=R \text{ et } X_k^{(j)}=S) \\ 0 & \text{sinon} \end{cases} \quad (4.1)$$

Analyse par clustering. Des analyses de regroupement (*clustering*) ont été réalisées afin de confirmer le caractère discriminant des profils de résistance aux 12 antibiotiques sélectionnés. L'analyse par regroupement utilise la méthode de liaison de la fonction *hclust* de la version 3.3.2 de R (<http://www.r-project.org/>). Elle est basée sur le calcul des distances entre séquences telles que définies ci-dessus.

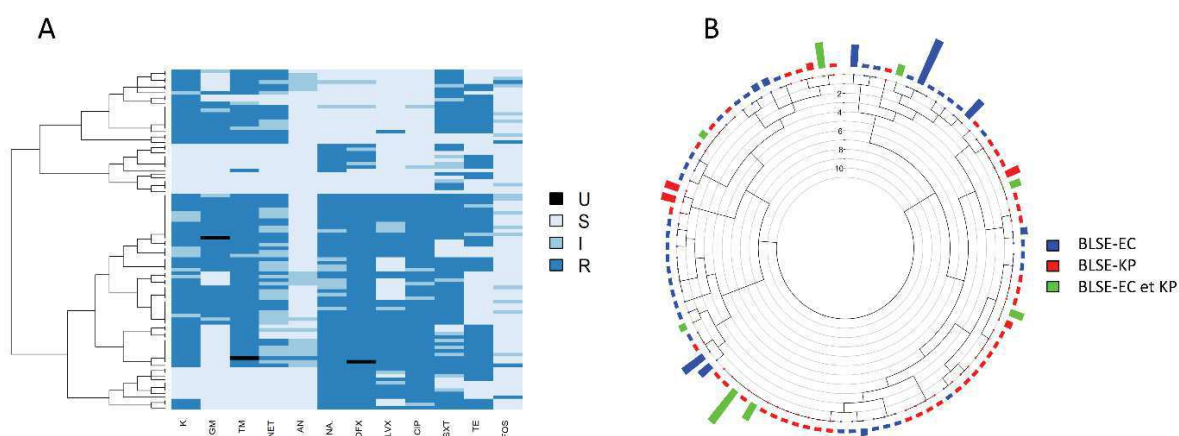


Figure 4.1. Résultats de l'analyse de *clustering* des BLSE-EC et -KP selon le profil de résistance phénotypique à 12 antibiotiques. A : analyse de regroupement des séquences retrouvées dans les BLSE-EC et/ou BLSE-KP selon le statut S, I, R pour chaque antibiotique. B : les séquences phénotypiques sont regroupées en fonction de l'espèce. Chaque rectangle bleu (BLSE-EC), rouge (BLSE-KP) ou vert (BLSE-EC et -KP) représente le nombre de patients porteurs d'un isolat différent.

Les résultats sont présentés dans la Figure 4.1. La Figure 4.1A montre la présence de différentes populations d'isolats selon leur profil de résistance. En particulier, sur la partie haute de la figure, les bactéries résistantes aux aminoglycosides et susceptibles aux fluoroquinolones sont regroupées. Les bactéries susceptibles aux deux antibiotiques apparaissent comme deux

groupes séparés. En bas, des profils plus hétérogènes sont observés. La Figure 4.1B permet de distinguer les séquences phénotypiques selon l'espèce (BLSE-EC et/ou BLSE-KP) dans laquelle elles ont été observées. Seules 8 séquences phénotypiques parmi 96 sont partagées par les deux espèces. Les parties en haut à gauche et en bas à droite peuvent être séparées selon l'espèce, avec une majorité de BLSE-EC sur la partie haute gauche et une majorité de BLSE-KP sur la partie basse droite. Ce dernier groupe étant toutefois plus hétérogène que le premier. Ces résultats confirment que ce profil de résistance aux 12 antibiotiques permet de définir des groupes d'isolats avec le même pouvoir discriminant que les séquences à 28 antibiotiques disponibles dans le jeu de données initial.

Episode de colonisation incident. Un épisode incident de colonisation pour une semaine donnée est défini par la présence d'un prélèvement positif à un isolat ou une espèce BLSE qui n'avait pas été observé(e) chez le même patient la semaine précédente.

Définition de la prévalence et de l'incidence. La prévalence et l'incidence moyennes par semaine ont été déterminées sur la période d'étude (4 mois) pour chaque espèce de BLSE et chaque isolat. La prévalence hebdomadaire est définie comme la proportion de patients colonisés par une espèce (ou un isolat) parmi les patients prélevés chaque semaine. L'incidence hebdomadaire est définie comme le nombre de patients présentant un épisode incident de colonisation une semaine donnée, divisé par le nombre de patients non colonisés par la même espèce ou isolat BLSE la semaine précédente.

La prévalence et l'incidence sont déterminées en moyennant les valeurs hebdomadaires pour les W semaines de la période d'étude. P est le nombre total de patients inclus dans l'étude. P_{wp} est l'indicateur de présence dans l'hôpital du patient p durant la semaine w ($P_{wp} = 1$ si p est présent), et C_{wp} est l'indicateur de colonisation pour le patient p la semaine w ($C_{wp} = 1$ si p est colonisé). La prévalence et l'incidence au cours de la semaine w ($1 \dots W$) sont calculées selon les équations ci-dessous :

$$Prev(w) = \frac{\sum_{p=1}^P P_{wp} \times C_{wp}}{\sum_{p=1}^P P_{wp}} \quad (4.2)$$

$$Inc(w) = \frac{\sum_{p=1}^P P_{w-1,p} \times (1 - C_{w-1,p}) \times P_{wp} \times C_{wp}}{\sum_{p=1}^P P_{w-1,p} \times (1 - C_{w-1,p})} \quad (4.3)$$

La prévalence et l'incidence hebdomadaires moyennes sur toute la période sont calculées selon les équations ci-dessous :

$$Prevalence = \frac{1}{W} \times \sum_{w=1}^W \frac{\sum_{p=1}^P P_{wp} \times C_{wp}}{\sum_{p=1}^P P_{wp}} = \frac{\sum_{w=1}^W Prev(w)}{W} \quad (4.4)$$

$$Incidence = \frac{1}{(W-1)} \times \sum_{w=2}^W \frac{\sum_{j=1}^P P_{i-1,j} \times (1-C_{i-1,j}) \times P_{i,j} \times C_{i,j}}{\sum_{j=1}^P P_{i-1,j} \times (1-C_{i-1,j})} = \frac{\sum_{w=2}^W Inc(w)}{(W-1)} \quad (4.5)$$

Du fait de la forte incertitude due aux semaines présentant peu de prélèvements, les semaines pour lesquelles moins de 10 prélèvements sont disponibles, la prévalence et l'incidence ne sont pas calculées et sont considérées comme des données manquantes

Définitions associées aux individus cas et transmetteurs.

Un « **cas** » est défini comme un patient avec un épisode incident de colonisation.

Un « **candidat transmetteur** » pour un cas est défini comme un patient portant le même isolat que celui du cas durant les 4 semaines précédant l'épisode incident de colonisation du cas. La fenêtre de 4 semaines a été choisie car elle représente la durée moyenne de portage des entérobactéries BLSE mesurée pendant la durée de l'étude.

Un « **infecteur potentiel** » est le candidat transmetteur qui présente la plus courte distance au cas dans les 4 semaines précédentes. L'infecteur potentiel est donc l'individu qui a le plus de chances d'être à l'origine de la transmission vers le cas à travers le réseau d'IP. Quand au moins un infecteur potentiel est identifié pour un cas incident, on considère ce cas comme « résolu » ; sinon il est classé comme « non résolu ».

Une « **distance** » dans le réseau est calculée comme le nombre de liens intermédiaires observés dans le réseau d'IP entre le cas et l'infecteur potentiel.

Définition des taux d'importation et d'acquisition. Le taux d'importation représente la proportion de tous les patients qui sont colonisés à l'admission sur les 4 mois de l'étude. Les taux d'importation et d'acquisition sont calculés sur une période de W semaines suivant les équations ci-dessous :

$$\text{taux d'importation} = \frac{\sum_{w=1}^W CA_w}{\sum_{w=1}^W A_w} \quad (4.6)$$

où CA_w est le nombre de patients colonisés admis la semaine w et A_w est le nombre de patients admis la semaine w .

$$\text{taux d'acquisition} = \frac{1}{W} \times \frac{1}{P} \times \sum_{w=1}^W \sum_{p=1}^P P_{(w-1)p} \times (1 - C_{w-1,p}) \times P_{wp} \times C_{wp} \quad (4.7)$$

où P est le nombre total de patients inclus dans l'étude, et pour chaque semaine w ($1 \dots W$) et chaque patient p ($1 \dots P$), P_{wp} est l'indicateur de présence du patient p dans l'hôpital durant la semaine w ($P_{wp} = 1$ si p est présent), et C_{wp} est l'indicateur de la colonisation du patient p la semaine w ($C_{wp} = 1$ si p est colonisé).

4.2.2 Evaluation de l'impact des IP sur la transmission des bactéries résistantes

L'étude de la longueur du plus court chemin sur le réseau des IP conduisant à une transmission est une méthode qui a été proposée afin de mesurer le lien entre IP et portage bactérien[58]. Il s'agit de tester si les distances observées entre cas et infecteur potentiel sur le réseau d'IP sont différentes des distances attendues sous l'hypothèse nulle d'indépendance entre le réseau d'IP et les données de portage.

Distances observées. Pour chaque épisode incident de colonisation, la distance observée est déterminée comme suit :

- 1) Tous les candidats transmetteurs (porteurs du même isolat durant les 4 semaines précédentes) sont recherchés.
- 2) Pour chaque candidat transmetteur, la distance au cas sur le réseau d'IP (plus petit nombre de liens allant de l'un à l'autre) est calculée.
- 3) L'infecteur potentiel est identifié comme le candidat transmetteur dont la distance est la plus courte.
- 4) C'est cette distance cas-infecteur potentiel observée qui sera comparée à son homologue attendue sous l'hypothèse nulle.

Distances attendues. Pour chaque épisode incident de colonisation, la distance attendue sous l'hypothèse nulle est calculée par des simulations de type Monte Carlo. Pour cela, les données de portage des patients sont réallouées de manière aléatoire au sein de l'ensemble des patients présents dans les 4 semaines précédant l'épisode incident de colonisation. Le réseau d'IP est maintenu intact, identique au réseau d'IP utilisé pour la recherche des distances observées. 200 répliques de données de portage sont ainsi simulés. Pour chacun de ces répliques, les candidats transmetteurs sont identifiés, ainsi que l'infecteur potentiel et la distance cas-infecteur potentiel (Figure 4.2). La distance attendue pour le cas incident est calculée en moyennant les 200 distances obtenues sur les données simulées.

Test statistique. Les distances observées et attendues pour tous les épisodes incidents de colonisation sont comparées en utilisant un test de rang signé de Wilcoxon pour données appariées de la fonction *test.wilcoxon* de la version 3.3.2 de R.

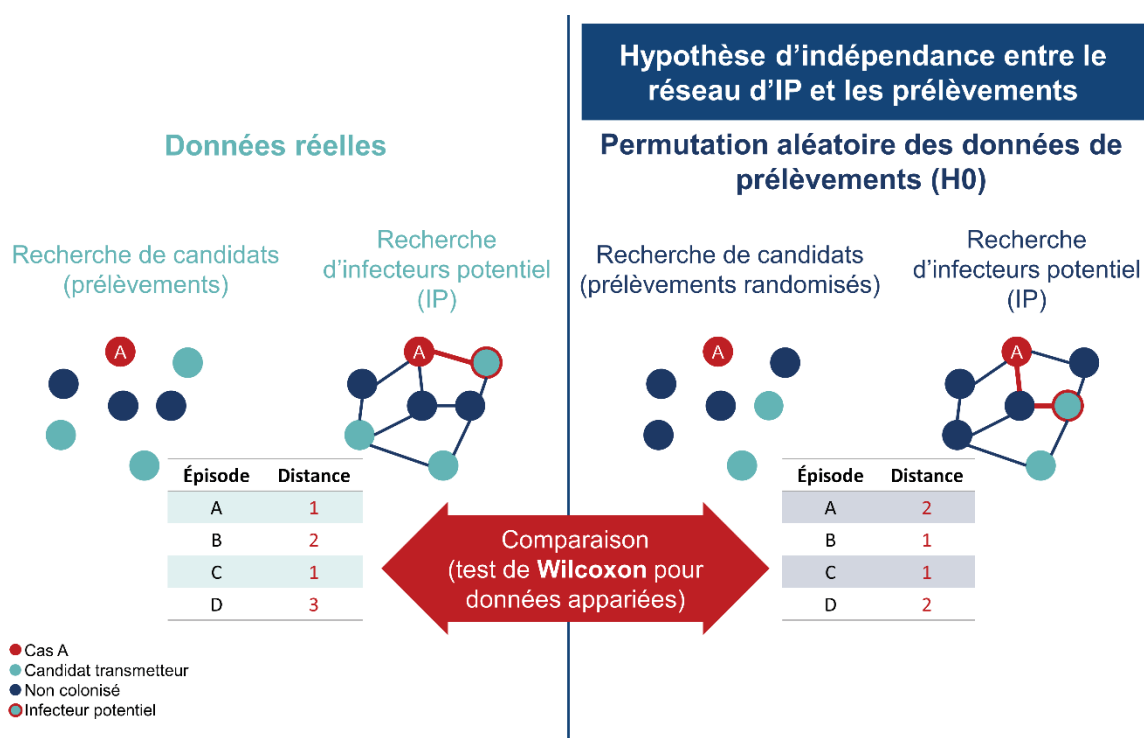


Figure 4.2. Procédure de comparaison entre les distances observées et permutées. La recherche des distances est schématisée sur la partie de gauche pour les données observées et sur la partie de droite pour les données de prélèvement permutées aléatoirement. Dans un premier temps, pour un épisode d'un cas incident colonisé par un isolat (nœud rouge A), les candidats transmetteurs (nœuds turquoise) sont identifiés. L'infecteur potentiel (nœud turquoise cerclé de rouge) est déterminé comme le candidat transmetteur dont la distance cas-infecteur sur le réseau est la plus courte (longueur du trait rouge). Dans l'exemple présenté ici, la distance observée est de 1 et la distance attendue est de 2. Pour chaque épisode incident de colonisation, les distances observées (tableau turquoise de gauche) et les distances permutées (tableau bleu de droite) sont comparées à l'aide d'un test de Wilcoxon pour données appariées.

4.2.3 Analyse de sensibilité

Différentes analyses de sensibilité ont été réalisées pour étudier l'impact sur nos résultats des choix réalisés concernant : la définition des isolats, les valeurs de durées de colonisation et la définition d'un épisode d'acquisition. Les analyses de transmission sur les IP sont répétées avec différentes définitions et sur différentes périodes. Ainsi pour chaque analyse, 5 indicateurs sont évalués : (1) le nombre d'épisodes incidents de colonisation, (2) le pourcentage d'épisodes incidents de colonisation résolus (pour lesquels un infecteur potentiel a été trouvé), (3) le pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente; (4) le ratio distances cas-infecteur potentiel à 1 observées sur distances cas-infecteur potentiel à 1 attendues ; et (5) la valeur P obtenue via le test de Wilcoxon comparant distances cas-infecteur potentiel observées et attendues.

Le pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente représente la proportion des épisodes avec un infecteur potentiel trouvé la semaine précédente parmi les épisodes incidents de colonisation qui ont été détectés durant la période. Ce pourcentage est calculé comme suit :

$$Resolved\ episodes = \frac{E_{CP,1}}{\sum_{w=1}^W E_{CP,w}} \quad (4.8)$$

Où W est le nombre total de semaines de l'étude, $E_{CP,1}$ est le nombre d'épisodes incidents de colonisation avec un infecteur potentiel trouvés la semaine précédente et $E_{CP,w}$ est le nombre d'épisodes incidents de colonisation avec un infecteur potentiel trouvés durant la semaine w .

Ces 5 indicateurs sont utilisés pour :

- Comparer différentes définitions des isolats. En effet, une définition plus stricte est testée, dans laquelle les différences S-I ou I-R ne sont pas autorisées au sein d'un même isolat. Ainsi, pour un cas incident, les candidats transmetteurs ne peuvent porter qu'un isolat avec exactement la même séquence phénotypique.
- Comparer différentes fenêtres temporelles de recherche de candidats transmetteurs. Les analyses sont répétées pour 2, 3, 4, 8 et 17 semaines (période entière de l'étude). Pour cette analyse, le nombre d'épisodes incidents de colonisation ne varie pas selon la période considérée et n'est donc pas utilisé.
- Comparer différentes définitions d'un épisode incident de colonisation. La définition d'un épisode incident de colonisation basée sur un prélèvement négatif suivi d'un prélèvement positif a été choisie à cause du faible nombre d'épisodes mais ne tient pas compte de la sensibilité imparfaite des prélèvements qui pourrait conduire à de faux événements d'acquisition. Pour s'assurer que cela n'affecte pas nos résultats, une définition différente d'un épisode incident de colonisation, basée sur deux prélèvements négatifs précédant un prélèvement positif, a été comparée à la définition initiale (i.e. un prélèvement négatif précédant un prélèvement positif).

4.2.4 Identification des professions à risque :

Un modèle linéaire généralisé (GLM) a été construit pour expliquer le risque, pour un personnel hospitalier, d'avoir des contacts avec un patient ayant acquis une BLSE-EC ou une BLSE-KP

dans les 4 semaines précédant l'épisode d'acquisition en utilisant la profession comme prédicteur (infirmiers, médecins, brancardiers, ...). Cette analyse a été effectuée séparément pour les 9 isolats qui ont été retrouvés chez plus d'un patient (6 BLSE-EC et 3 BLSE-KP), selon l'équation suivante :

$$Y_{casI-contact} = \beta_0 + \beta_{profession\ du\ personnel} \quad (4.9)$$

où $Y_{casI-contact}$ vaut 0 si le personnel n'a pas été en contact avec le cas colonisé par un isolat I et 1 sinon.

4.2.5 Modélisation mathématique de la transmission dans un hôpital

Un modèle mathématique simplifié de la diffusion des entérobactéries BLSE à l'hôpital a été construit pour évaluer l'impact de nos résultats sur l'effet de mesures de contrôle visant à limiter cette diffusion.

Structure du modèle.

Un modèle compartimental de la transmission d'entérobactéries BLSE dans hôpital de longue durée comprenant 128 patients (nombre moyen de patients présent chaque semaine au cours de l'étude i-Bird) a été utilisé au cours de cette analyse. Le modèle est de type susceptible-colonisé (Figure 4.3).

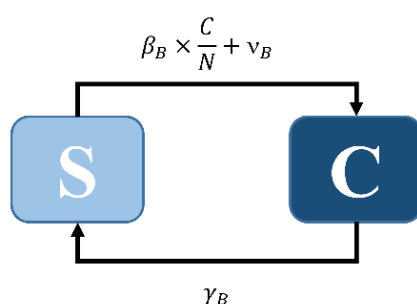


Figure 4.3. Représentation du modèle compartimental. Les compartiments S et C regroupent respectivement l'ensemble des individus susceptible et colonisé.

Les patients susceptibles (non colonisés) peuvent acquérir une bactérie BLSE suite à un contact avec un patient colonisé avec un taux β_B pour la bactérie B . Ils peuvent également devenir colonisés par la bactérie B à un taux v_B via l'environnement ou via une acquisition endogène, comme proposé par Bootsma et al.[147]. Les patients colonisés retournent dans l'état

susceptible avec un taux γ_B égal en moyenne à $1/D_B$, où D_B est la durée moyenne de portage de la bactérie B .

Equations du modèle.

Soit $C(t)$ le nombre de patients colonisés par la bactérie B au temps t dans l'hôpital, et $S(t)$ le nombre de patients non colonisés par B (e.g. susceptibles d'être colonisés). N est le nombre total de patients de l'hôpital avec $N = S(t) + C(t)$. Les variables $S(t)$ et $C(t)$ varient en fonction du temps selon les équations différentielles suivantes :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta_B \times S \times \frac{C}{N} - \nu_B \times S + \gamma_B \times C \\ \frac{dC}{dt} = \beta_B \times S \times \frac{C}{N} + \nu_B \times S - \gamma_B \times C \end{cases} \quad (4.10)$$

Paramétrisation du modèle.

Le modèle est paramétré pour BLSE-EC et BLSE-KP indépendamment. Toutes les valeurs de paramètres proviennent directement des données i-Bird, sauf la probabilité de transmission par contact de la bactérie B , noté p_B . Cette probabilité est calculée de manière à reproduire à l'état d'équilibre la prévalence observée dans les données i-Bird.

Le taux de transmission interindividuelle β_B est calculé comme le produit de la probabilité de transmission par contact de la bactérie B (p_B) par le nombre d'IP distinctes patient-patient à une distance de 1 ou une distance de 2 (c_P) observé dans le réseau de i-Bird :

$$\beta_B = p_B \times c_P \quad (4.11)$$

Le taux d'acquisition de colonisation via la voie endogène ou via l'environnement ν_B est calculé comme le produit du taux i_B d'incidence hebdomadaire de la bactérie B et de la proportion $(1 - \tau_B)$ de cas de colonisation incidents avec la bactérie B pour laquelle un infecteur potentiel n'a pas été trouvé à une distance ≤ 2 dans les données i-Bird :

$$\nu_B = i_B \times (1 - \tau_B) \quad (4.12)$$

Le taux de décolonisation γ_B est calculé comme l'inverse de la durée moyenne D_B de colonisation (en semaines) de la bactérie B , estimée comme le ratio de la prévalence de colonisation moyenne de B par l'incidence de colonisation hebdomadaire de B :

$$\gamma_B = 1/D_B \quad (4.13)$$

Calcul de p_B .

A l'état d'équilibre, les valeurs de S et C sont notées S^* et C^* et vérifient l'équation suivante :

$$\beta_B \times S^* \times \frac{C^*}{N} + \nu_B \times S^* - \gamma_B \times C^* = 0 \quad (4.14)$$

Soit s^* et c^* les proportions de patients susceptibles et colonisés à l'équilibre dans l'hôpital :

$$s^* = \frac{S^*}{N} \text{ et } c^* = \frac{C^*}{N} \quad (4.15)$$

Nous pouvons déduire de l'équation à l'équilibre que :

$$\beta_B = \frac{\gamma_B}{s^*} - \frac{\nu_B}{c^*} \quad (4.16)$$

Comme $\beta_B = p_B \times c_P$, la probabilité de transmission par contact de B p_B est donc calculable comme :

$$p_B = \frac{1}{c_P} \times \left(\frac{\gamma_B}{s^*} - \frac{\nu_B}{c^*} \right) \quad (4.17)$$

Implémentation des mesures de contrôle et scénarios simulés.

L'impact de deux types de scénarios illustratifs de mesures de contrôle avec différents niveaux de compliance est évalué à partir du modèle. 8 scénarios sont implémentés : scénarios 1 à 4 pour lesquels une certaine proportion d'IP patient-patient est supprimée, pour simuler une isolation partielle ou totale des patients colonisés (scénario 1 : 100%, scénario 2 : 75%, scénario 3 : 50%, scénario 4 : 25%) ; et scénarios 5 à 8 pour lesquels une certaine proportion d'IP patient-personnel est supprimée, pour simuler l'hygiène des mains du personnel avec une adhérence plus ou moins importante (scénario 5 : 100%, scénario 6 : 75%, scénario 7 : 50%, scénario 8 : 25%). Pour chaque scénario, le nombre moyen cp d'IP hebdomadaire à une distance ≤ 2 a été recalculé à partir des données i-Bird.

Effet des mesures sur l'incidence cumulée. Pour chaque scénario s et chaque bactérie, le modèle a été utilisé sur 17 semaines et l'incidence d'acquisition cumulée a été calculée comme :

$$I = \sum_{1}^{17} Inc(w) \quad (4.18)$$

L'écart des incidences cumulées prédites pour un scénario donné et pour le scénario sans intervention a ensuite été calculé comme suit :

$$RCI = \frac{I_{cb} - I_{cs}}{I_{cb}} \quad (4.19)$$

où I_{cb} est l'incidence cumulée sur 4 mois obtenue sous le scénario de référence et I_{cs} l'incidence cumulée sur 4 mois sous un scénario d'intervention.

4.3 Résultats

4.3.1 Colonisation à BLSE-EC et KP

La prévalence de colonisation moyenne par semaine des BLSE est de 16.8%. Les espèces prédominantes sont *E. coli* (EC) et *K. pneumoniae* (KP), avec en moyenne 11.5% des patients colonisés par semaine pour EC et 3.7% pour KP (Tableau 4.1). Durant les 4 mois de l'étude, 203 patients ont été admis et prélevés à l'admission (Figure 4.4), 16 de ces patients étaient porteurs de BLSE-EC et 2 de BLSE-KP à l'admission, ce qui représente un taux d'importation de 8% et 1% respectivement. En tout, 35 épisodes incidents de colonisation ont été observés pour BLSE-EC (taux d'acquisition de 0.66% par semaine) et 20 pour BLSE-KP (taux d'acquisition de 0.38% par semaine). La prévalence et l'incidence étaient plus importantes pour le service de neurologie M1 (14% et 4% par semaine, Tableau 4.1). Les patients colonisés du service M1 étaient ceux qui avaient le plus d'IP distinctes par jour (16.33 ± 10.1 IP par jour et 13.61 ± 1.2 IP par jour, pour BLSE-EC et BLSE-KP respectivement), tandis que la durée cumulée moyenne d'IP journalière la plus importante était retrouvée chez les patients colonisés par BLSE-EC du service S2.

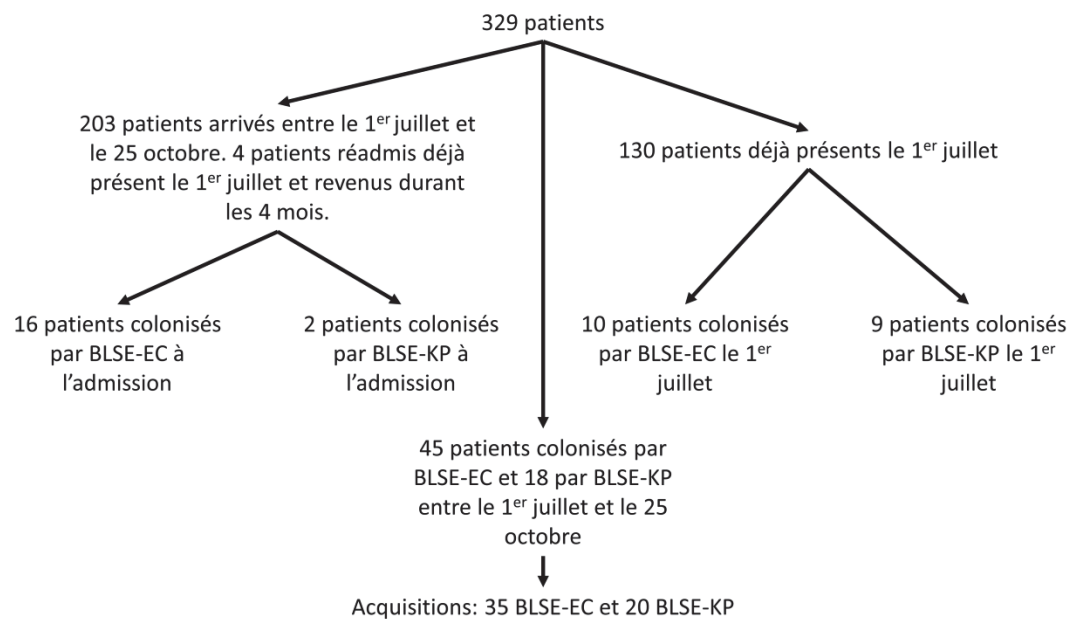


Figure 4.4. Résumé du nombre de colonisations à l'admission et d'acquisitions durant la période d'étude.

Tableau 4.1. Caractéristiques de la population d'individus colonisé par BLSE-EC et BLSE-KP.

Caractéristiques	M1	M2	S0	S1	S2	Hôpital
No. de patients par semaine (médiane)	36	27	21	28	16	128
BLSE-EC						
Age (médiane (min-max))	53.23 (31–70)	54.2 (40–70)	57.5 (32–80)	48.25 (27–80)	84.36 (76–100)	60.82 (27–100)
Genre (% femme)	53.85	40	62.5	50	63.64	33.33
Nombre total de patients colonisés par au moins une BLSE-EC	13	5	8	8	11	45
Prévalence hebdomadaire moyenne (%)	12.79	8.38	8.41	7.66	14.85	11.51
Incidence moyenne (acquisitions/100 patients/semaine)	2.71	1.16	1.35	1.45	4.23	1.96
Nombre moyen journalier d'IP distinctes (ET)	16.33 (10.1)	9.97 (2)	12.71 (4)	13.7 (4)	7.87 (2.3)	12.44 (6.7)
Avec les patients	8.11 (6.7)	3.52 (1.5)	6.56 (2.6)	7.42 (3.9)	3.11 (0.8)	5.98 (4.5)
Avec le personnel hospitalier	8.22 (3.7)	6.45 (1.2)	6.16 (2)	6.29 (2.4)	4.76 (1.8)	6.47 (2.8)
Durée d'IP cumulée moyenne journalière (ET)	43.83 (13.9)	32.42 (18.2)	28.15 (26.7)	27.62 (14.8)	54.36 (26.7)	39.47 (22.5)
Avec les patients	89.54 (44.4)	57.11 (40.3)	43.47 (36.4)	46.93 (42.4)	109.54 (49)	75.06 (49.5)
Avec le personnel hospitalier	8.05 (2.4)	15.62 (13.7)	15.71 (19.6)	13.68 (9)	15.24 (25)	13.01 (15.7)
BLSE-KP						
Age (médiane (min-max))	53 (34–70)	40	53.5 (27–70)	53 (44–62)	0	52.39 (27–70)
Genre (% femme)	10	100	75	100	0	6.67
Nombre total de patients colonisés par au moins une BLSE-KP	10	1	4	3	0	18
Prévalence hebdomadaire moyenne (%)	14.4	0.26	1.61	0.73	0	3.73
Incidence moyenne (acquisitions/100 patients/semaine)	4.16	0	1.13	0.3	0	1.15
Nombre moyen journalier d'IP distinctes (ET)	13.61 (1.2)	12	13.56 (5.8)	8.17 (0.8)	0	12.6 (3.3)
Avec les patients	6.48 (1.4)	5.96	7.99 (4.4)	4.26 (0.4)	0	6.42 (2.4)
Avec le personnel hospitalier	7.13 (1.2)	6.04	5.57 (3)	3.9 (1.1)	0	6.19 (2)
Durée d'IP cumulée moyenne journalière (ET)	52.33 (18.6)	7.7	25.01 (26.3)	33.22 (7.9)	0	40.6 (22.9)
Avec les patients	105.52 (50.2)	10.75	36.12 (36.6)	47.21 (7.9)	0	75.12 (53.5)
Avec le personnel hospitalier	10.64 (3.4)	3.85	13.34 (19.8)	16.65 (8.2)	0	11.86 (9.6)

4.3.2 Les IP expliquent-ils la transmission des BLSE-EC et KP ?

35 épisodes incidents de colonisation à BLSE-EC et 20 épisodes incidents de colonisation à BLSE-KP ont été identifiés. Pour les deux espèces, ces épisodes incidents de colonisation ont été résolus en majorité la semaine précédente : un infecteur potentiel a été identifié durant la première semaine précédant l'épisode pour 56% et 63% des épisodes de KP et EC respectivement.

Transmission des BLSE-EC. Pour EC, aucun candidat transmetteur n'a été trouvé pour 13 des 35 épisodes incidents de colonisation. Sur les 19 restants, 3 épisodes ne présentaient pas d'infecteur potentiel car aucun candidat n'était en contact direct ou indirect avec le cas dans les 4 semaines précédant l'épisode. Les distances cas-infecteur observées et attendues ne différaient pas significativement pour les 19 épisodes résolus ($P = 0.25$, test de rang signé de Wilcoxon). En effet, plus de distances directes (i.e. distances à 1) cas-infecteur ont été retrouvées pour les données permutées par rapport aux données observées (Figure 4.5A, 20% et 5% respectivement). Inversement, plus de distances à 2 ont été trouvées pour les données observées.

Transmission des BLSE-KP. Pour KP, seuls 4 sur les 20 épisodes n'ont pas été résolus (i.e. pas d'infecteur potentiel trouvé). Les distances cas-infecteur potentiel étaient significativement différentes entre données observées et données permutées, avec des distances plus courtes pour les données observées ($P = 0.025$, test de rang signé de Wilcoxon), suggérant que la transmission des BLSE-KP pourrait se faire en majorité via le réseau d'IP (Figure 4.5B, 56% vs. 21% de distances à 1).

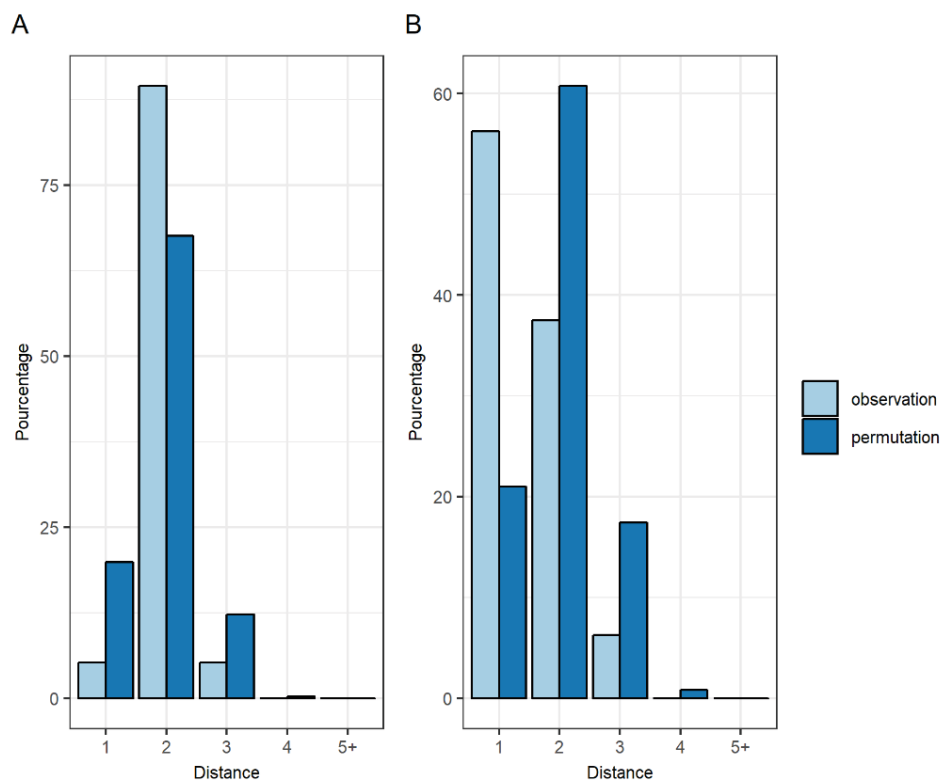


Figure 4.5. Distributions des distances cas-infecteur potentiel pour BLSE-EC (A) et BLSE-KP (B) obtenues dans l'analyse des données réelles (bleu clair) et données permutées (bleu foncé).

Intermédiaires. En regardant plus précisément les chemins cas-infecteur potentiel de longueur 2, et plus particulièrement la distribution du statut des intermédiaires potentiels entre les deux individus (i.e. patients ou personnel hospitalier), les données observées diffèrent selon l'espèces. Plus de patients sont identifiés parmi les intermédiaires potentiels pour les épisodes de BLSE-KP dont la distance cas-infecteur potentiel est égale 2, alors que plus de personnels hospitaliers sont retrouvés pour BLSE-EC (Figure 4.6).

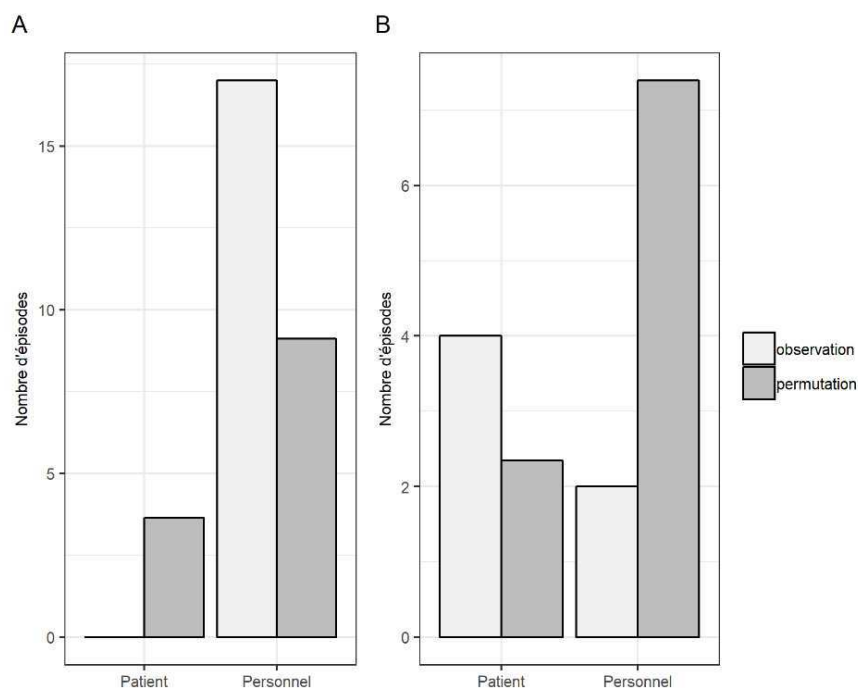


Figure 4.6. Nombre d'épisodes avec une majorité de patients ou de personnels soignants parmi les intermédiaires possibles lorsque la distance cas-infecteur potentiel est égale à 2, pour BLSE-EC (A) et BLSE-KP (B). Nombre d'épisodes associés au type d'intermédiaire dans l'analyse des données réelles (gris clair) et l'analyse des données permutees (gris foncé).

4.3.3 Analyses de sensibilité

Analyse de sensibilité sur la définition de l'isolat le plus proche. Comme attendu, une définition plus stricte de la similarité entre les deux isolats conduit à identifier plus d'épisodes incidents de colonisation (49 vs. 35 pour BLSE-EC et 49 vs. 20 pour BLSE-KP, Tableau 4.2). Ce scénario donne un pourcentage d'épisodes résolus plus faible (41% vs. 54% pour BLSE-EC et 33% vs. 80% pour BLSE-KP), en particulier pour BLSE-KP. En valeurs absolues, le nombre d'épisodes résolus est similaire (20/49 vs. 19/35 pour BLSE-EC et 16/49 vs. 16/20 pour BLSE-KP). Appliquer une définition plus stricte ne change pas les conclusions précédentes. Les distances cas-infecteur potentiel diffèrent de façon significative entre données observées et données permutees pour BLSE-KP avec davantage d'infecteurs potentiels en contact direct avec le cas (ratio de 3.1, $P = 0.009$), tandis qu'aucune différence significative n'est retrouvée pour BLSE-EC ($P = 0.29$).

Tableau 4.2. Analyses de sensibilité sur la définition de la transmission selon une définition de référence et une définition plus stricte*.

Définition	BLSE-EC	BLSE-KP
Stricte : séquence complète de 12 antibiotiques		
No. d'épisodes incidents de colonisation	49	49
Pourcentage total d'épisodes résolus †, %	41	33
Pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente ‡, %	60	50
Ratio de la distance à 1 (observées/attendues)	0.538	3.149
P §	0.287	0.009
Référence : séquence de 12 antibiotiques autorisant des différences S-I et I-R		
No. d'épisodes incidents de colonisation	35	20
Pourcentage total d'épisodes résolus †, %	54	80
Pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente ‡, %	63	56
Ratio de la distance à 1 (observées/attendues)	0.264	2.676
P §	0.243	0.025

*La définition stricte considère que deux bactéries sont identiques quand elles sont de la même espèce et ont la même séquence de résistance sur les 12 antibiotiques; la définition de référence autorise des différences susceptible–intermédiaire et/ou intermédiaire–résistance.

†un infecteur potentiel est trouvé.

‡Le nombre d'épisodes incidents de colonisation avec un infecteur potentiel trouvé la semaine précédente divisé par le nombre total d'épisodes incidents de colonisation dont un infecteur potentiel a été trouvé dans les 4 semaines précédentes.

§Test de rang signé de Wilcoxon pour données appariées entre distances observées et distances permutées. β -lactamase à spectre élargi *E. coli*, BLSE-EC ; β -lactamase à spectre élargi *K. pneumoniae*, BLSE-KP ; IP, interactions de proximité.

Analyse de sensibilité sur différentes fenêtres temporelles de recherche de candidats transmetteurs. Faire varier la fenêtre d'identification des candidats transmetteurs de 2 à 17 semaines précédant l'épisode incident de colonisation du cas n'affecte pas nos conclusions. Plus de distances à 1 sont observées pour les épisodes de BLSE-KP (Tableau 4.3). Le pourcentage d'épisodes résolus augmente lorsque la période d'analyse est plus large. Par exemple, pour BLSE-KP, 65% des épisodes ont été résolus lorsque la fenêtre d'identification était de 2-3 semaines, alors que 90% des épisodes ont été résolus lorsque la fenêtre augmente à 8 et 17 semaines. De même pour BLSE-EC, le pourcentage des épisodes résolus augmente, passant de 43% pour 2 semaines à 68% pour 17 semaines.

Tableau 4.3. Analyse de sensibilité sur la période de recherche des candidats transmetteurs dans les semaines précédant l'épisode incident de colonisation du cas. Différentes fenêtres temporelles de 2-, 3-, 8- ou 17-semaines sont étudiées.

Semaines précédentes	ESBL-EC	ESBL-KP
2 semaines		
Pourcentage total d'épisodes résolus *, %	43	65
Pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente †, %	80	69
Ratio de la distance à 1 (observées/attendues)	0.365	2.346
$P_{\ddagger}^{\dagger}$	0.525	0.048
3 semaines		
Pourcentage total d'épisodes résolus *, %	51	65
Pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente †, %	67	69
Ratio de la distance à 1 (observées/attendues)	0.292	2.905
$P_{\ddagger}^{\dagger}$	0.468	0.057
4 semaines (référence)		
Pourcentage total d'épisodes résolus *, %	54	80
Pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente †, %	63	56
Ratio de la distance à 1 (observées/attendues)	0.264	2.676
$P_{\ddagger}^{\dagger}$	0.243	0.025
8 semaines		
Pourcentage total d'épisodes résolus *, %	60	90
Pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente †, %	57	50
Ratio de la distance à 1 (observées/attendues)	0.420	2.179
$P_{\ddagger}^{\dagger}$	0.229	0.014
17 semaines		
Pourcentage total d'épisodes résolus *, %	68	90
Pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente †, %	50	50
Ratio de la distance à 1 (observées/attendues)	0.478	2.101
$P_{\ddagger}^{\dagger}$	0.617	0.033

**Infecteur potentiel trouvé.*

†*Le nombre d'épisodes incidents de colonisation avec un infecteur potentiel trouvé la semaine précédente divisé par le nombre total d'épisodes incidents de colonisation avec un infecteur potentiel trouvé les 2, 3, 4, 8 ou 17 semaines précédentes.*

‡*Test de rang signé de Wilcoxon pour données appariées entre distances observées et distances permutées. β -lactamase à spectre élargi *E. coli*, BLSE-EC ; β -lactamase à spectre élargi *K. pneumoniae*, BLSE-KP ; IP, interaction de proximité.*

Analyse de sensibilité sur la définition des épisodes incidents de colonisation. Lorsqu'une définition plus stricte était utilisée, les résultats obtenus étaient similaires à ceux obtenus avec la définition initiale (Tableau 4.4 et Figure 4.7), bien que la différence entre les distances observées et attendues pour BLSE-KP ne soit pas statistiquement significative au seuil de 5% ($P = 0.078$), probablement suite à un manque de puissance statistique (8/10 épisodes étaient résolus).

Tableau 4.4. Analyses de sensibilité sur la définition d'un épisode d'acquisition selon une définition de référence et une définition test.

Test : deux prélèvements négatifs précédant un prélèvement positif	BLSE-EC	BLSE-KP
No. d'épisodes incidents de colonisation	25	10
Pourcentage total d'épisodes résolus †, %	56	80
Pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente ‡, %	64	75
Ratio de la distance à 1 (observées/attendues)	0.000	2.113
P §	0.104	0.078
Référence : un prélèvement négatif précédant un prélèvement positif	BLSE-EC	BLSE-KP
No. d'épisodes incidents de colonisation	35	20
Pourcentage total d'épisodes résolus †, %	54	80
Pourcentage d'épisodes résolus la semaine précédente ‡, %	63	56
Ratio de la distance à 1 (observées/attendues)	0.264	2.676
P §	0.243	0.025

†un infecteur potentiel est trouvé.

‡Le nombre d'épisodes incidents de colonisation avec un infecteur potentiel trouvé la semaine précédente divisé par le nombre total d'épisodes incidents de colonisation dont un infecteur potentiel a été trouvé dans les 4 semaines précédentes.

§Test de rang signé de Wilcoxon pour données appariées entre distances observées et distances permutées. β -lactamase à spectre élargi *E. coli*, BLSE-EC ; β -lactamase à spectre élargi *K. pneumoniae*, BLSE-KP ; IP, interaction de proximité.

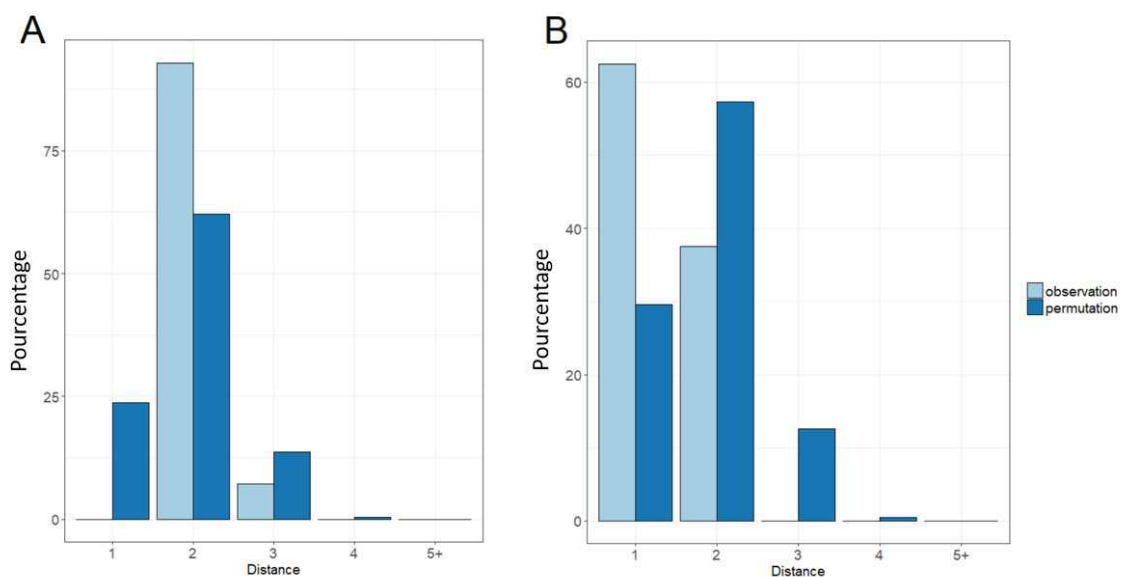


Figure 4.7. Distribution des distances cas-infecteur potentiel pour (A) BLSE-EC et (B) BLSE-KP. Les épisodes incidents de colonisation sont définis comme : un prélèvement positif suivi de deux prélèvements négatifs. Comparaison entre distances observées (bleu clair) et distances permutées (bleu foncé).

4.3.4 Etude des professions à risque de contact dans les semaines précédant l'épisode incident de colonisation

Un risque significatif d'avoir eu un contact avec certaines professions avant un épisode d'acquisition a été identifié pour 6 des 9 isolats (i.e. bactérie BLSE-EC ou BLSE-KP avec une séquence de résistance unique en permettant des différences R/S uniquement). Les résultats sont résumés en Tableau 4.5. Les cas incidents de 3 des 6 isolats ont un sur-risque d'avoir eu des contacts avec des brancardiers (OR de 6.8 à 10.3), par rapport aux aides-soignants. Les cas incidents de 2 des isolats ont un sur-risque d'avoir eu des contacts avec des personnels de rééducation (OR : 2, IC 95% : 1.06 – 3.78 et OR : 2.3, IC 95% : 1.22 – 4.42). Enfin, les contacts avec des infirmiers ne représentent un risque que pour un seul isolat de BLSE-EC (OR : 2.32, IC 95% : 1.22 – 4.42). Une large variation des OR estimés pour les différents isolats est observée, notamment chez les brancardiers, pour lesquels les ORs varient entre 1.162 pour BLSE-EC isolat 1 et 10.375 pour BLSE-KP isolat 3. Cette variation est probablement due à une différence d'épidémicité de certains isolats, qui seraient plus épidémiques que d'autres (e.g. BLSE-EC isolat 2). Néanmoins, on peut remarquer que trois professions (brancardier, infirmier et médecin), ont systématiquement des ORs plus élevés, quel que soit l'isolat.

Tableau 4.5. Risque des professions associées au fait d'avoir eu au moins un contact avec un cas présentant un épisode incident de colonisation dans les 4 semaines précédant son acquisition pour 9 isolats de BLSE-EC et BLSE-KP. Les odds-ratio (OR) proviennent d'un modèle linéaire généralisé.

		OR	IC 95%	P
BLSE-EC isolat 1 profession du personnel hospitalier (réf: aide-soignant)	ASH	0.310	(0.067-1.424)	9.50E-04
	Brancardier	1.162	(0.204-6.625)	
	Médecin	0.000	(0-∞)	
	Infirmier	2.324	(1.222-4.421)*	
	Autre	0.303	(0.086-1.072).	
	Personnel de rééducation	0.979	(0.393-2.435)	
BLSE-EC isolat 2 profession du personnel hospitalier (réf: aide-soignant)	ASH	1.400	(0.497-3.945)	3.56E-03
	Brancardier	10.000	(1.131-88.424)*	
	Médecin	2.000	(0.387-10.348)	
	Infirmier	2.000	(1.058-3.781)*	
	Autre	0.364	(0.118-1.125)	
	Personnel de rééducation	0.571	(0.214-1.525)	
BLSE-EC isolat 3 profession du personnel hospitalier (réf: aide-soignant)	ASH	0.892	(0.186-4.270)	1.96E-02
	Brancardier	6.688	(1.241-36.039)*	
	Médecin	3.344	(0.566-19.766)	
	Infirmier	2.128	(0.957-4.729)	
	Autre	0.268	(0.034-2.112)	
	Personnel de rééducation	2.816	(1.058-7.495)*	
BLSE-EC isolat 4 profession du personnel hospitalier (réf: aide-soignant)	ASH	0.882	(0.306-2.544)	6.21E-02
	Brancardier	8.085	(0.916-71.356)	
	Médecin	1.617	(0.313-8.346)	
	Infirmier	0.988	(0.519-1.880)	

		Autre	0.385	(0.136-1.090)	
		Personnel de rééducation	1.741	(0.753-4.026)	
BLSE-EC isolat 5	profession du personnel hospitalier (réf: aide-soignant)	ASH	1.414	(0.459-4.355)	6.96E-02
		Brancardier	6.786	(1.18-39.008)*	
		Médecin	0.679	(0.076-6.051)	
		Infirmier	1.527	(0.760-3.068)	
		Autre	0.283	(0.063-1.271)	
		Personnel de rééducation	1.187	(0.455-3.096)	
BLSE-EC isolat 6	profession du personnel hospitalier (réf: aide-soignant)	ASH	1.484	(0.492-4.481)	7.15E-02
		Brancardier	1.237	(0.218-7.018)	
		Médecin	1.237	(0.218-7.018)	
		Infirmier	1.269	(0.657-2.451)	
		Autre	0.275	(0.111-0.682)**	
		Personnel de rééducation	1.051	(0.444-2.489)	
BLSE-KP isolat 1	profession du personnel hospitalier (réf: aide-soignant)	ASH	0.674	(0.223-2.034)	1.34E-02
		Brancardier	3.234	(0.570-18.351)	
		Médecin	0.809	(0.142-4.588)	
		Infirmier	1.141	(0.604-2.157)	
		Autre	0.135	(0.030-0.597)**	
		Personnel de rééducation	0.566	(0.222-1.441)	
BLSE-KP isolat 2	profession du personnel hospitalier (réf: aide-soignant)	ASH	1.220	(0.420-3.542)	4.20E-04
		Brancardier	4.474	(0.785-25.487)	
		Médecin	2.237	(0.432-11.594)	
		Infirmier	1.270	(0.657-2.452)	
		Autre	0.000	(0-∞)	
		Personnel de rééducation	0.783	(0.305-2.008)	
BLSE-KP isolat 3	profession du personnel hospitalier (réf: aide-soignant)	ASH	1.844	(0.662-5.137)	1.03E-03
		Brancardier	10.375	(1.173-91.777)*	
		Médecin	0.415	(0.047-3.671)	
		Infirmier	1.686	(0.889-3.199)	
		Autre	0.271	(0.077-0.955)*	
		Personnel de rééducation	2.594	(1.111-6.054)*	

*Note: Niveau observé avec un test de Wald: * <0.05, ** <0.01, *** <0.001. OR: odds ratio.*

4.3.5 Impact de l'utilisation des β -lactamines par les patients

Pour étudier l'impact de l'utilisation des β -lactamines dans notre étude, nous avons calculé, pour chaque épisode incident de colonisation, le délai entre le jour de la dernière prise d'antibiotique et le jour de l'évènement de colonisation. Environ 40% des patients impliqués dans un épisode incident de colonisation (15/37) ont pris des β -lactamines avant d'être colonisés, ce qui représente 27/55 épisodes. Parmi ces 27 acquisitions, celles survenues directement pendant le traitement antibiotique sont plus fréquentes pour BLSE-EC (5/16 épisodes) que pour BLSE-KP (3/11 épisodes). Le délai moyen entre l'exposition et la colonisation est aussi plus court pour BLSE-EC (10 jours, IC 95% : 2 – 18 vs. 38 jours, IC 95% : 7 – 68 pour BLSE-KP), comme illustré par la distribution des délais (Figure 4.8).

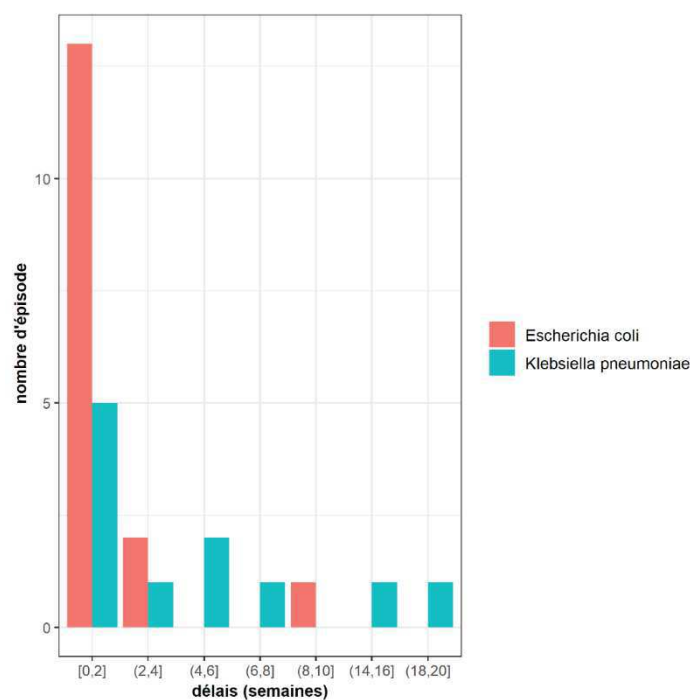


Figure 4.8. Distribution des délais entre la dernière prise d'antibiotique et le jour d'acquisition pour chaque épisode incident de colonisation. En rouge, délais impliquant un épisode de BLSE-EC et en turquoise, délais impliquant un épisode de BLSE-KP.

4.3.6 Simulation de l'impact de mesures de contrôle

Le modèle mathématique est utilisé pour tester l'impact de nos résultats, concernant la dissémination des BLSE-EC et KP sur le réseau de contact, sur l'effet de mesures de contrôle axées sur la régulation des IP. Nous avons simulé la transmission des bactéries BLSE pour un service de 128 patients sur 17 semaines. Les paramètres calculés à partir des données i-Bird (Tableau 4.1) sont fournis dans le Tableau 4.6.

Tableau 4.6. Paramètres du modèle mathématique. Pour le calcul de la probabilité de transmission par contact, les prévalences moyennes à l'équilibre retenues sont $c_{EC}^* = 11.51\%$ et $c_{KP}^* = 3.73\%$ (tableau 4.1).

A. Paramètres fixes du modèle

Paramètres du modèle	Symbole	Valeur
Probabilité de transmission par contact :		
$p_B = \frac{1}{c_P} \times \left(\frac{\gamma_B}{s^*} - \frac{\nu_B}{c^*} \right) = \frac{1}{c_P} \times \left(\frac{1/D_B}{(1-c^*)} - \frac{\nu_B}{c^*} \right)$		
BLSE-EC	P_{ec}	0.0013
BLSE-KP	P_{kp}	0.0030
Durée de colonisation (semaine)		
BLSE-EC	D_{ec}	5.9
BLSE-KP	D_{kp}	3.2
Proportion d'épisodes incidents de colonisation avec un infecteur potentiel trouvé à une distance ≤ 2		
BLSE-EC	τ_{ec}	0.51
BLSE-KP	τ_{kp}	0.75
Taux d'incidence hebdomadaire		
BLSE-EC	i_{ec}	0.0196
BLSE-KP	i_{kp}	0.0115
Taux de colonisation via la voie endogène ou via l'environnement par semaine: $\nu_B = i_B \times (1 - \tau_B)$		
BLSE-EC	ν_{ec}	0.0096
BLSE-KP	ν_{kp}	0.0029
No. de patients	N	128

B. Paramètres liés aux scénarios

Paramètres liés aux scénarios	Symbole	Référence	Scénario d'intervention							
			Isolement des patients				Hygiène des mains du personnel			
			100%	75%	50%	25%	100%	75%	50%	25%
No. d'IP distinctes par semaine à une distance ≤ 2	c_P	81.4	73.8	75.3	77.6	79.7	55.2	61.5	69.6	76.1

Sans aucune mesure de contrôle, le modèle prédit une incidence cumulée sur 4 mois de 31% (40/128 patients) pour BLSE-EC et 19% (24/128 patients) pour BLSE-KP, ce qui est cohérent avec les données observées pendant l'étude i-Bird (Tableau 4.2). Pour chaque scénario de contrôle, la Figure 4.9 fournit la réduction relative sur les 4 mois de l'incidence cumulée pour BLSE-EC et BLSE-KP. Tous les scénarios ont un impact plus important sur la réduction de l'incidence cumulée des BLSE-KP par rapport à l'incidence cumulée des BLSE-EC. Le scénario 5, basé sur une hygiène des mains parfaite du personnel hospitalier, est le plus efficace pour les deux espèces. En effet, ce scénario prédit une réduction de 39% de l'incidence des BLSE-KP et de 22% pour BLSE-EC, alors que le scénario 1, basé sur une isolation parfaite des

patients, conduit à une réduction plus faible de 14% et 7%. Comme attendu, les scénarios 4 (isolation imparfaite) et 8 (hygiène des mains imparfaite) sont les moins efficaces. Ainsi, le scénario 8 conduit à une réduction de 12% et 6% de l'incidence cumulée des BLSE-KP et BLSE-EC, respectivement.

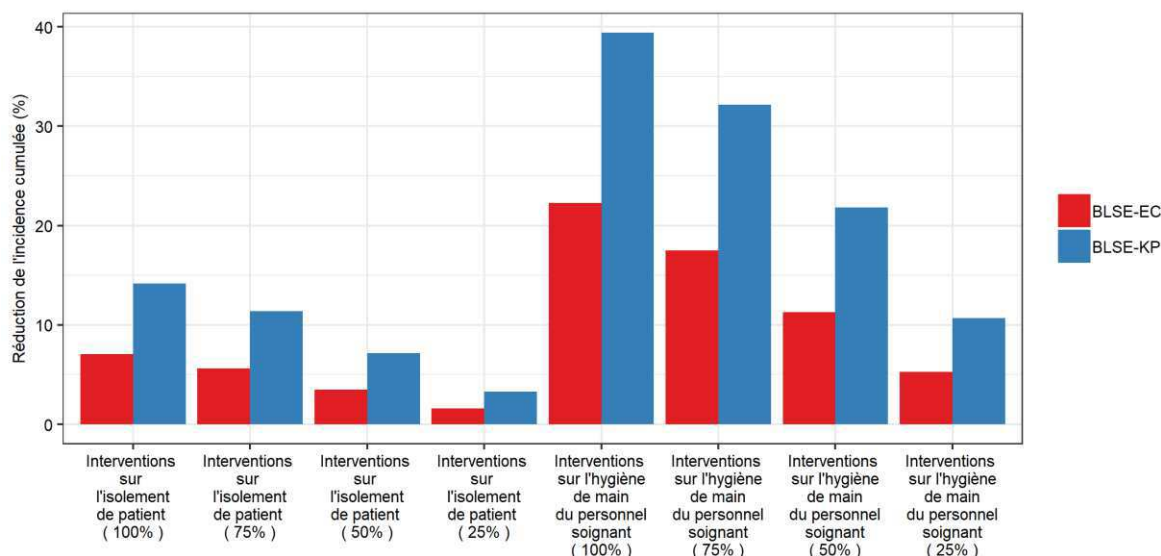


Figure 4.9. Réduction de l'incidence cumulée prédite sur 4 mois pour BLSE-EC et BLSE-KP selon les 8 scénarios illustratifs. Pour chaque scénario et chaque espèce (rouge : EC et bleu : KP), le pourcentage de réduction de l'incidence cumulée est comparé à la référence (sans mesure de contrôle).

4.4 Discussion

4.4.1 Synthèse des résultats et comparaison avec la littérature

Pour cette étude, le réseau d'IP des patients et du personnel hospitalier a été combiné avec les résultats du portage des BLSE dans le but de d'évaluer le rôle du réseau d'IP sur la transmission de ces bactéries dans un hôpital de longue durée. Le réseau de contact ne permet pas d'expliquer à lui seul la dissémination des BLSE-EC mais est significativement corrélé à la propagation des BLSE-KP. Ces résultats suggèrent que la transmission via le réseau d'IP joue un rôle important pour les BLSE-KP, mais vraisemblablement un rôle moindre pour les BLSE-EC dans un hôpital de longue durée tel que celui de Berck-sur-Mer. Ce résultat est cohérent avec de précédentes études sur le rôle de la transmission patient-patient dans la dissémination des entérobactéries. En effet, dans une cohorte prospective de patients admis dans un hôpital aux Etats-Unis, la transmission patient-patient était une cause importante d'acquisition de BLSE-KP mais pas de

BLSE-EC[148,149]. Plus récemment, Gurieva et al. ont montré, par une approche de modélisation des données de 13 unités de soins intensifs européennes, que les BLSE-KP étaient 3 fois plus transmissibles que les BLSE-EC[150]. De plus, Smit et. al ont retrouvé un fort degré de contamination croisée pour *K. pneumoniae* dans une unité néonatalogie au Cambodge[151]. Mieux comprendre la dissémination de la résistance dans les hôpitaux de longue durée est crucial pour contrôler l'expansion de la résistance aux antibiotiques dans les réseaux de soins. En effet, les hôpitaux de longue durées sont des zones sensibles où l'acquisition de résistance est importante[139,140].

Depuis quelques années, les espèces prédominantes de BLSE en Europe sont *E. coli* et *K. pneumoniae*[28]. Cette répartition avec une majorité de BLSE-EC et BLSE-KP est retrouvée dans l'hôpital de Beck-sur-Mer. Les taux d'importation et d'acquisition observés (8% des patients admis pour le taux d'importation et 0.66% par semaine pour le taux d'acquisition d'*E. coli* ; 1% pour le taux d'importation et 0.38% par semaine pour le taux d'acquisition de *K. pneumoniae*) sont globalement plus élevés que dans d'autres études telle que celle de Alves et al. réalisée dans une unité de soins intensifs française pour les BLSE en général (8% de taux d'importation et 0.29% par semaine pour le taux d'acquisition)[152]. Ces taux plus élevés peuvent être dus aux différences en terme de dynamique de contacts et de durées de séjour entre soins intensifs et soins de longue durée. Nous avons aussi observé une forte prévalence relative de colonisation pour BLSE-EC et BLSE-KP parmi les patients, ce qui est cohérent avec d'autres recherches sur des hôpitaux de longue durée[153]. La durée moyenne de portage des entérobactéries BLSE estimée à partir des données de l'étude i-Bird, était de 4 semaines (28.6 jours, IC 95% : 19.9 – 37.3). Cette durée est plus courte que dans les estimations d'autres études publiées. Néanmoins, ces estimations publiées sont très variables. Selon une étude européenne, la durée de colonisation par des entérobactéries hautement résistantes est évaluée à 42.6 jours (IC 95% : 9.7 - ∞), valeur similaire à celle estimée ici[31]. A cause de la nature hétérogène d'*E. coli*, présentant de multiples souches avec une capacité de dispersion dans différents milieux, l'acquisition de la résistance dans un hôpital de longue durée peut conduire à la dissémination dans la communauté. En effet, les hôpitaux de longue durée sont un réservoir pour la résistance des BLSE-EC. De plus, BLSE-EC a un fort potentiel de dissémination à la fois dans différentes institutions de soins et dans la communauté ; comme démontré dans l'étude de Oteo et al., dont les auteurs montrent que des souches ont été retrouvées dans différentes institutions telles que des établissements de soins, des maisons de retraite, et dans des maisons de santé[154].

4.4.2 Discussion des routes de transmission pour BLSE-EC

Nos résultats suggèrent une différence dans la dissémination des BLSE selon l'espèce. D'un côté, la plupart des cas d'acquisition de BLSE-KP ont été observées dans un service spécifique contrairement aux BLSE-EC dont les cas d'acquisition étaient présents dans l'hôpital en entier. D'un autre côté, la diversité dans les profils de résistance phénotypique était plus importante pour BLSE-EC, ce qui suggère un fort potentiel de diversité parmi les clones BLSE-EC circulant et est cohérent avec d'autres études[155]. La différence d'un facteur supérieur à 8 entre les taux d'importations observés d'EC et KP suggère qu'une majorité des porteurs de BLSE-EC dans notre étude ont acquis la bactérie dans la communauté. Cela pourrait expliquer la faible portion d'épisodes de BLSE-EC résolus[142]. En effet, plusieurs patients partagent des isolats BLSE-EC similaires dans cette étude, ce qui pourrait résulter d'une acquisition communautaire avant l'hospitalisation. Cette similarité conduit à l'identification de candidats transmetteurs mais pas d'infecteurs potentiels dans le réseau de contact pour ces épisodes incidents de colonisation.

Une autre explication possible pour ce faible taux de transmission pour les BLSE-EC via le réseau d'IP est que ces mêmes BLSE-EC ont pu acquérir leur résistance par un procédé endogène (e.g. échange plasmidique dans l'intestin) après acquisition d'une autre bactérie résistante, ou encore via l'environnement. Les BLSE-EC sont connues pour représenter un réservoir potentiel de gènes de résistance à l'hôpital[156].

L'exposition aux antibiotiques pourrait être une autre cause de non résolution d'épisodes incidents de colonisation. L'exposition aux antibiotiques pourrait ainsi favoriser l'émergence ou la sélection de résistances déjà présentes chez l'hôte mais non visibles sur les tests microbiologiques classiques ou permettrait l'acquisition de résistance spontanée. Dans l'étude i-Bird, moins de la moitié des patients ayant eu un épisode incident de colonisation pour BLSE-EC ou BLSE-KP ont été traités aux β -lactamines. Les délais entre le jour de la dernière prise d'antibiotique et le jour de l'évènement de colonisation des épisodes de colonisation incident, sont plus court pour BLSE-EC (10 jours, IC 95% : 2 – 18) par rapport à BLSE-KP (38 jours, IC 95% : 7 – 68). De plus, les acquisitions survenant durant la prise antibiotique sont un peu plus fréquentes pour BLSE-EC (31% contre 27% pour BLSE-KP). Ces analyses suggèrent que l'utilisation des antibiotiques pourrait ne pas avoir biaisé nos résultats pour BLSE-KP, avec au plus 15% (3/20) des épisodes d'acquisition de BLSE-KP qui ont eu lieu durant un traitement antibiotique. Pour BLSE-EC, à l'inverse, certains épisodes d'acquisition apparents qui n'ont

pas pu être expliqués par le réseau d'IP pourraient en fait refléter une simple sélection de souches résistantes colonisant déjà les patients, suite à leur exposition aux antibiotiques.

Enfin, dans ce travail, BLSE-EC et BLSE-KP ont été analysés séparément, bien que la plupart des études précédentes sur le sujet considèrent les BLSE de façon globale, sans prendre en compte l'espèce. Bien que notre approche montre l'importance de la différence de dissémination entre les deux espèces bactériennes, l'échange inter-espèce dans la flore de l'hôte n'a pas été pris en compte et contribue probablement à la forte portion d'épisodes incidents de colonisation non résolus pour BLSE-EC. De futures études devraient étudier cette question qui requière des données détaillées sur la colonisation multiple.

4.4.3 Identification des professions à potentiel super-propagateur

Dans la partie 3, des professions potentiellement à risque de super-propagation ont été identifiées par l'étude des motifs de contacts avec les patients. A partir d'un modèle GLM, nous avons étudié le risque, pour un personnel hospitalier, d'avoir eu des contacts avec un patient ayant acquis un isolat de BLSE-EC ou de BLSE-KP dans les 4 semaines précédant l'épisode d'acquisition, en utilisant la profession comme prédicteur (infirmiers, médecins, brancardiers, ...). Les résultats de cette analyse montrent que certaines professions comme les brancardiers ou le personnel de rééducation sont plus à risque d'avoir eu des contacts avec un patient ayant acquis une entérobactérie BLSE dans les 4 semaines qui précèdent cette acquisition, par rapport à une profession plus largement retrouvée dans les hôpitaux de soins aigus telle que les aides-soignants. Ceci est confirmé par un examen plus approfondi des données i-Bird. Par exemple, nous avons identifié un brancardier avec lequel tous les patients qui ont acquis l'isolat BLSE-EC 3 et tous ceux qui ont acquis l'isolat BLSE-KP 3 ont été en contact dans les semaines précédentes. Les brancardiers pourraient donc jouer un rôle important dans la transmission bactérienne dans le cadre d'un hôpital de longue durée comme celui d'i-Bird. En effet, dans l'hôpital de Berck-sur-Mer, ceux-ci ne sont pas rattachés à un service particulier et peuvent donc transmettre à des patients hospitalisés dans tous les services de l'hôpital. Des mesures de prévention et de contrôle axées en particulier sur cette profession pourraient ainsi être proposées.

4.4.4 Limites de cette étude

Tout d'abord, les données de génotypage n'étant pas disponibles, nous avons proposé une définition de la similarité entre isolats basée sur les profils de séquence phénotypique les plus proches. Comme suggéré par l'analyse de sensibilité de cette définition, l'impact du choix de définition sur nos résultats était faible. L'étude du phénotype n'étant pas aussi précise que la génomique comparative, on peut cependant imaginer que des isolats ayant un phénotype identique pourraient appartenir à des lignées différentes (beaucoup de mécanismes de résistance sont co-sélectionnés et portés par des éléments de résistance partagés). Inversement, des isolats présentant des phénotypes différents pourraient appartenir à la même lignée (e.g. transfert horizontal de gènes, altération de l'expression génique). Ainsi, la similarité dans le profil phénotypique ne conduit pas nécessairement à une similarité génétique des souches. De futures analyses associant données de transmission de BLSE et données de génotypage et phénotypage donneront plus d'informations. Nous pensons toutefois que notre étude donne des pistes valides sur la transmission des BLSE-EC et KP dans un hôpital de longue durée. En particulier, une partie des cas de BLSE-KP est apparue durant une épidémie localisée dans un unique service. L'hypothèse de transmission est dans ce cas très probable malgré le manque d'informations génotypiques. De plus, il y a une relation étroite entre génotype-phénotype pour *E. coli* comme le montrent certaines études[157,158], avec une bonne probabilité de prédiction des phénotypes de résistance via des analyses génotypiques. Ainsi, nous faisons l'hypothèse que les informations génotypiques n'affecteraient pas qualitativement nos résultats pour BLSE-EC et BLSE-KP. D'un point de vue quantitatif, une définition génétique des espèces serait probablement plus restrictive et conduirait à plus d'épisodes incidents de colonisation que la résistance phénotypique seule, mais avec moins d'épisodes résolus.

Ensuite, les IP capturent toutes les interactions de moins de 1.5m, elles n'impliquent donc pas forcément un contact physique, surtout quand l'IP est courte. De faux contacts (qui ne sont pas à risque de transmission) ont ainsi pu être capturés, particulièrement pour les patients qui partagent une chambre. Cependant, on peut s'attendre à ce que des patients qui partagent une chambre aient des contacts, sauf pour les patients en état végétatif chronique (EVC) qui ne quittent jamais leur lit. Pour cette dernière catégorie, la transmission ne devrait se faire qu'indirectement via le personnel soignant (par manuportage par exemple) ou via un processus endogène. Or, dans nos analyses, une part importante des épisodes d'acquisition résolus de BLSE-KP (7/13) concernait des patients EVC, pour lesquels un infecteur potentiel à une distance 1 a été identifié. Ceci est dû à une épidémie de BLSE-KP qui a été observée dans le

service de neurologie M1 pendant l'étude i-Bird. Les caractéristiques propres à ce type de patients (e.g. immobilité, exposition médicamenteuses, contacts très intenses et longs avec le personnel, dépendance, etc.) pourraient influencer la dynamique des contacts et donc la dynamique d'acquisition. Une étude observationnelle plus détaillée serait nécessaire pour mieux comprendre cette apparente transmission de BLSE-KP de patient à patient chez les EVC. Ce problème ne concerne pas BLSE-EC, dont seul 1 épisode d'acquisition sur les 35 observés impliquait un patient EVC.

4.4.5 Implications des résultats dans le contrôle des maladies nosocomiales

Nos résultats ont de potentielles implications pour le contrôle des infections à l'hôpital. En effet, pour BLSE-EC, la distance cas-infecteur potentiel la plus fréquente est de 2, avec en majorité du personnel soignant comme intermédiaire potentiel. Bien que cela reflète en partie le fait que seuls les prélèvements des patients ont été récoltés pour les entérobactéries. Néanmoins, la dynamique des contacts dans cet hôpital de longue durée (avec de fréquentes interactions patient-patient) suggère que beaucoup d'IP patient-patient ne conduisent pas à une transmission de BLSE-EC. Ceci implique que les précautions de contact, qui sont actuellement l'approche la plus couramment utilisée pour tenter de prévenir la propagation des BLSE-EC[159] à l'hôpital, pourrait ne pas être suffisantes pour limiter la dissémination de cette bactérie. Nos résultats sont cohérents avec les travaux précédemment publiés[156,160,161]. En effet, l'étude de Tschudin-Setter et al. montre que le taux de transmission des BLSE-EC est similaire avant et après l'arrêt des précautions de contact dans un hôpital de soins aigus[162]. Dans une étude observationnelle sur 5 ans réalisée par Zahar et al. dans deux hôpitaux français, aucune preuve de l'impact des précautions de contact sur l'incidence des BLSE-EC n'a été trouvée[160]. Enfin, dans une étude américaine, Goto et al. ont observé une réduction plus importante des bactériémies à *K. pneumoniae spp* que des bactériémies à *E. coli* après la mise en place d'un programme de prévention qui impliquait des mesures d'hygiène des mains et des isolements de patients[163]. Pour aller plus loin dans cette question, nous avons développé un modèle compartimental de la dissémination de BLSE-EC et BLSE-KP dans un hôpital de longue durée et simulé deux mesures de contrôle illustratives (isolement de patient et hygiène des mains du personnel hospitalier) avec des paramètres estimés des données de i-Bird. Notre analyse montre que la réduction des IP, particulièrement entre patients et personnel (via l'hygiène des mains parfaite), pourrait réduire l'incidence de BLSE-EC et BLSE-KP, mais avec une plus forte

réduction pour cette dernière (Figure 4.9). Des résultats similaires ont été obtenus sous différents scénarios (isolement avec 100%, 75%, 50% ou 25% des contacts patient-patient retirés, hygiène des mains du personnel avec 100%, 75%, 50% ou 25% des contacts patient-personnel retirés), même lorsque la durée de portage est rallongée. Ces résultats confirment que les stratégies de précautions de contact sont efficaces pour contrôler BLSE-KP, alors que des mesures additionnelles comme la décontamination environnementale ou un plan de gestion de l'utilisation des antibiotiques pourraient être nécessaires pour contrôler BLSE-EC.

4.4.6 Conclusion

En combinant analyse de données longitudinales de portage d'entérobactéries et enregistrement d'IP, cette étude contribue à la compréhension de la dynamique de propagation des BLSE-EC et BLSE-KP. Nous avons montré l'utilité des IP pour retracer la transmission des BLSE-KP, mais pas des BLSE-EC, parmi les patients. Cette différence souligne le fait que la transmission varie en fonction de l'espèce et que des stratégies espèces-dépendantes sont nécessaires pour contrôler la résistance aux antibiotiques. La connaissance du réseau d'IP permet de fournir une paramétrisation plus fine des modèles mathématiques et ainsi d'étudier la transmission dans différentes situations d'implémentations de mesures de contrôle, à la condition que le pathogène se dissémine au travers du réseau.

PARTIE 5. CTCmodeler un programme de simulation de la transmission des BMR s'appuyant sur des données de contact

5.1 Introduction

Dans la partie 3, nous avons vu, au travers de l'exemple de l'étude i-Bird, comment les données de contact peuvent renseigner sur la dynamique des interactions interindividuelles en milieu hospitalier. Nous avons vu dans la partie 4 que les transmissions de BLSE-KP et BLSE-EC sur le réseau différaient et que le poids du réseau de contact dans les épidémies dépendait vraisemblablement de la bactérie d'intérêt.

Cette dernière partie décrit CTCmodeler, un outil comprenant un nouveau modèle agent stochastique simulant la dissémination de pathogènes sur un réseau de contact interindividuels en milieu hospitalier. Ce programme permet de prendre en compte un réseau de contact interindividuels au sein de l'hôpital lorsque celui-ci est disponible. Dans la partie 2, nous avons vu que l'utilisation des contacts de hautes résolutions dans le cadre de la modélisation des IAS a fait l'objet de plusieurs publications depuis les années 2010. Par exemple, Najafi et al. ont utilisé des données sur le réseau de contact interindividuels au sein d'un hôpital pour construire des matrices de transition à chaque pas de temps sur lesquelles ils ont simulé la transmission de la grippe. Un autre exemple est le travail de Hornbeck et al. qui utilise directement le réseau de contact réel dans un modèle par agents (ABM) de la transmission des SARM[71,99]. CTCmodeler présente l'originalité de permettre, au choix de l'utilisateur, d'utiliser un réseau de contact observés ou bien de simuler un réseau de contact réalistes à partir de paramètres d'entrée. Le programme est construit de façon générique : il est possible de simuler la transmission de différents pathogènes, pour n'importe quel type d'hôpital.

Après avoir décrit en détail le programme, nous utiliserons les données de l'étude i-Bird pour illustrer son utilisation potentielle afin de simuler la dissémination des SARM et tester différentes stratégies de *cohorting* du personnel soignant dans l'hôpital de Berck-sur-Mer.

5.2 Méthodes

5.2.1 Description générale et technique du programme

CTCmodeler comporte trois modules (Figure 5.1) :

- Un module s'appuyant sur un modèle de simulation par agents qui simule la transmission de pathogènes entre des individus dans un hôpital sur un réseau de contact ;
- Un module permettant d'estimer les valeurs des paramètres nécessaires au module ABM à partir de données individuelles de patients ;
- Un module simulant un réseau de contact à partir de données et de paramètres entrés par l'utilisateur.

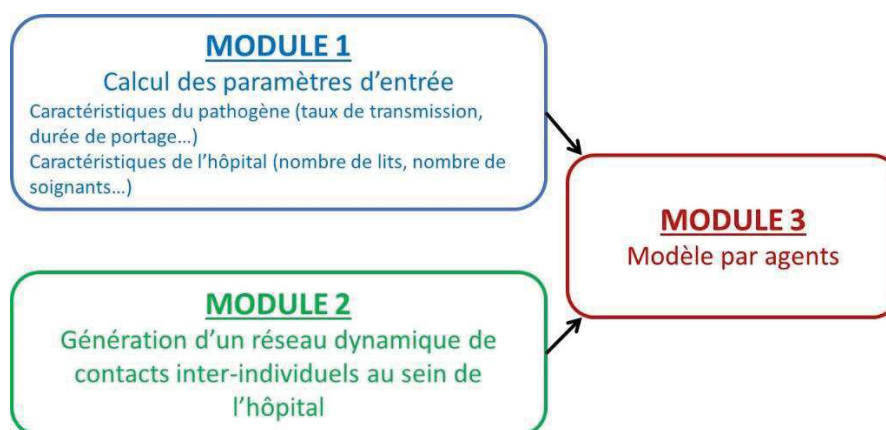


Figure 5.1. Les trois modules du programme CTCmodeler.

Ces trois modules sont indépendants. Il est possible d'utiliser le module ABM sans les deux premiers modules, en entrant manuellement les valeurs des paramètres et les données de contact à utiliser ; ou encore avec un seul des deux modules d'entrée. L'ensemble du programme CTCmodeler est codé en C++ avec la librairie Repast HPC 2.2.0. L'organisation des trois modules est codée en Bash. Les simulations ont été réalisées sur le cluster de calcul de l'Institut Pasteur.

5.2.2 Description du modèle par agents

Le modèle simule dynamiquement la transmission d'un pathogène entre les individus (patients et soignants) d'un hôpital, le long d'un réseau de contact interindividuels. Le réseau de contact utilisé par le modèle peut être entré directement par l'utilisateur, ou bien être généré par le module de génération de contacts.

Dans le modèle, les individus entrent et sortent de l'hôpital et ont des contacts les uns avec les autres. Chaque jour, une probabilité détermine, pour chaque catégorie d'individus, si des individus de cette catégorie vont entrer dans un service donné de l'hôpital ; si c'est le cas, le nombre d'individus entrants est tiré au sort suivant une loi log-normale. Une fois qu'un individu est entré dans l'hôpital, sa durée de séjour est également tirée au sort suivant une loi log-normale. Un patient sera présent au sein de l'hôpital en permanence de son admission à sa sortie, tandis qu'un membre du personnel entrera et sortira régulièrement, en fonction de son emploi du temps ; ceci est modélisé via une probabilité horaire de présence de chaque catégorie de personnel au sein de chaque service.

Chaque individu peut avoir deux statuts infectieux vis-à-vis de chaque pathogène dès son arrivée dans l'hôpital : susceptible ou colonisé ; l'infection n'est pas modélisée. Lors de chaque contact entre un individu susceptible et un individu colonisé, il y a une probabilité que l'individu susceptible devienne colonisé. Cette probabilité est calculée comme le produit de la durée du contact et d'un taux de transmission par unité de temps, qui va dépendre de l'identité des individus en contact. Le taux de transmission diffère seulement si deux patients, un patient et un personnel, ou deux membres du personnel sont en contact. Une fois colonisé, un individu se décolonisera après une durée tirée au sort suivant une loi choisie par l'utilisateur (parmi les lois suivantes : empirique, Gamma, exponentielle ou log-normale).

En sortie, le modèle fournit la prévalence de colonisation en fonction du temps, telle qu'elle sera observée chez les patients et chez le personnel. Pour cela, chaque semaine, chaque individu a une certaine probabilité d'être prélevé. S'il est colonisé, le prélèvement le détectera. L'incidence de colonisation observée est également calculée chaque semaine comme le nombre de nouvelles acquisitions de la semaine, rapporté au nombre d'individus susceptibles de la semaine précédente ou des deux semaines précédentes au choix.

L'ensemble des paramètres utilisés en entrée par le modèle est récapitulé dans le tableau 5.1.

Tableau 5.1. Ensemble des paramètres utilisés par le modèle par agents.

Caractéristiques de l'hôpital		Caractéristiques des patients	
Nombre initial de patients		Durée de séjour (distribution)	
Nombre initial de personnels, par catégorie			
Probabilité et nombre d'admissions par jour		Caractéristiques des personnels	
Nombre de prélèvements, en fonction du jour de la semaine		Taux de présence, par catégorie de personnel et par service	
Taux de contact entre les individus			
Caractéristiques du pathogène			
Fréquence de colonisation à l'admission chez les patients		Taux de transmission par unité de temps, lors d'un contact entre deux patients	
Durée de portage chez les patients		Taux de transmission par unité de temps, lors d'un contact entre un patient et un personnel	
Durée de portage chez le personnel		Taux de transmission par unité de temps, lors d'un contact entre deux personnels	

Ces paramètres peuvent être soit définis directement par l'utilisateur, soit calculés à partir de données épidémiologiques observées par le module de calcul des paramètres.

5.2.3 Description du module de calcul des paramètres

Ce module permet de calculer, à partir de fichiers de données entrés par l'utilisateur, tout ou partie des différents paramètres du tableau 5.1.

5.2.3.1 Calcul de paramètres à partir de données épidémiologiques

L'utilisateur peut entrer un fichier de données longitudinales issues de prélèvements hebdomadaires réalisés chez les patients et le personnel d'un hôpital, incluant la date exacte et le résultat de chaque prélèvement, pour chaque individu. À partir de ces données, le module permet de calculer les paramètres suivants :

Durée de colonisation. La moyenne et la variance de la durée de colonisation $D_{p,t}$ de chaque pathogène p selon le type d'individu t (patient ou personnel) sont calculées à partir des durées estimées de chacune des $N_{p,t}$ périodes de colonisation identifiées dans les données :

$$Moy(D_{p,t}) = \frac{1}{N_{p,t}} \sum_{i=1}^{N_{p,t}} D_{p,t}^i \quad (5.1)$$

$$Var(D_{p,t}) = \frac{1}{N_{p,t} - 1} \sum_{i=1}^{N_{p,t}} (D_{p,t}^i - Moy(D_{p,t}))^2 \quad (5.2)$$

Pour tenir compte du fait que les prélèvements n'ont lieu qu'une fois par semaine et que les individus peuvent être arrivés ou avoir quitté l'hôpital colonisés, la durée $D_{p,t}^i$ de l'épisode i de colonisation est calculée comme :

$$D_{p,t}^i = \frac{D_{p,t,min}^i + D_{p,t,max}^i}{2} \quad (5.3)$$

où $D_{p,t,min}^i$ est le nombre de jours entre le premier et le dernier prélèvement positif et $D_{p,t,max}^i$ est le nombre de jours entre le dernier prélèvement négatif et le premier prélèvement négatif autour d'une séquence de prélèvements positifs.

Le module renvoie aussi l'ensemble des $D_{p,t}^i$ pour permettre la construction d'une distribution empirique des durées de portage.

Taux de colonisation à l'admission. Les taux de colonisation à l'admission $CA_{p,t}$ de chaque pathogène p selon l'individu de type t (patient ou personnel) sont déterminés comme :

$$CA_{p,t} = \frac{C_{p,t,48h}}{A_{t,48h}} \quad (5.4)$$

Où $C_{p,t,48h}$ est le nombre d'individus de type t identifiés comme colonisés par p dans les 48h suivant leur admission suite à un prélèvement positif, et $A_{p,t,48h}$ est le nombre d'individus de type t prélevés dans les 48h suivant leur admission. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, au-delà de 48h il n'est pas possible de savoir si l'individu a acquis avant ou après son arrivée à l'hôpital.

Nombre de prélèvements pour chaque jour de la semaine. Les nombres moyens de prélèvements $P_{t,j}$ par jour de la semaine j (i.e. lundi, mardi, mercredi, jeudi et vendredi) pour chaque type d'individu (patient ou personnel) t sont calculés selon l'équation ci-dessous :

$$P_{t,j} = \frac{1}{J} \sum_{w=1}^J R_{t,j,w} \quad (5.5)$$

Où J représente le nombre de jours j ($w = 1 \dots J$) durant la période d'investigation (e.g. si la période de calcul est de 6 semaines, il y aura environ 6 lundis, 6 mardis, etc.) et $R_{t,j,w}$ est le nombre d'individus de type t prélevé le jour j au cours de la semaine w .

5.2.3.2 Calcul de paramètres à partir de données administratives

L'utilisateur peut entrer un fichier de données longitudinales d'entrées et de sorties d'individus (patients et personnel) au sein d'un hôpital, incluant des informations sur le service d'admission ou d'affectation. A partir de ces données, le module permet de calculer les paramètres suivants :

Probabilité d'admission. Les probabilités d'admission $P_{AD,t}$ des individus de type t (i.e. patient ou personnel) et de catégorie c (catégorie professionnelle pour le personnel ou motif d'hospitalisation pour le patient) dans le service s , sont calculées selon l'équation ci-dessous :

$$P_{AD,t,c,s} = \frac{R_{AD,t,c,s}}{N_J} \quad (5.6)$$

où $R_{AD,t,c,s}$ est le nombre de jours dans les données où il y a eu une admission d'individus de type t et de catégorie c dans le service s , et N_J est le nombre total de jours de la période d'investigation.

Nombre d'admis. Lors des journées au cours desquelles des individus de type t et de catégorie c (catégorie professionnelle pour le personnel ou motif d'hospitalisation pour le patient) sont admis dans le service s , la moyenne et la variance du nombre total d'individus $N_{d,t,c,s}$ de ce type et cette catégorie qui sont admis sont calculées comme :

$$\begin{aligned} Moy(N_{d,t,c,s}) &= \frac{1}{J_{t,c,s}} \sum_{j=1}^{J_{t,c,s}} n_{t,c,s,j} \\ Var(N_{d,t,c,s}) &= \frac{1}{J_{t,c,s} - 1} \sum_{j=1}^{J_{t,c,s}} (n_{t,c,s,j} - Moy(N_{d,t,c,s}))^2 \end{aligned} \quad (5.7)$$

où $J_{t,c,s}$ est le nombre de jours où au moins un individu de type t et de catégorie professionnelle ou de motif d'hospitalisation c est admis dans le service s et $n_{t,c,s,j}$ le nombre d'individus de type t , de catégorie professionnelle ou de motif d'hospitalisation c admis le jour j dans le service s .

Durée de séjour. La moyenne et la variance de la durée de séjour $M_{d,t,c,s}$ au sein du service s des individus de type t (i.e. patient ou personnel), de catégorie professionnelle ou de motif d'hospitalisation c sont calculées comme :

$$\begin{aligned}
 \text{Moy}(M_{d,t,c,s}) &= \frac{1}{I_{t,c,s}} \sum_{i=1}^{I_{t,c,s}} \frac{1}{S_i} \sum_{j=1}^{S_i} D_{j,\text{sejour}}^i \\
 \text{Var}(M_{d,t,c,s}) &= \frac{1}{I_{t,c,s} - 1} \sum_{i=1}^{I_{t,c,s}} \left[\frac{1}{S_i} \sum_{j=1}^{S_i} D_{j,\text{sejour}}^i - \text{Moy}(M_{d,t,c,s}) \right]^2
 \end{aligned} \tag{5.8}$$

où $I_{t,c,s}$ est l'ensemble des individus de type t et de catégorie professionnelle ou de motif d'hospitalisation c ayant séjourné dans le service s , S_i est le nombre de séjours de l'individu i au sein du service s et $D_{j,\text{sejour}}^i$ est la durée du $j^{\text{ème}}$ séjour (en nombre de jours).

Taux de présence du personnel hospitalier. Le taux de présence $TP_{h,c,s}$ du personnel hospitalier de catégorie professionnelle c lors de l'heure h au sein du service s est calculée comme :

$$TP_{h,c,s} = \frac{\sum_{i=1}^{CS} \sum_{c_r=1}^{C^h} I_{c_r,i}}{C^h} \tag{5.9}$$

Où $I_{c_r,i}$ est une indicatrice qui vaut 1 si le personnel i de catégorie c , affecté au service s , est présent dans l'hôpital au créneau c_r de l'heure h et 0 sinon. C^h est le nombre de créneaux de l'heure h pour toute la période de calcul (i.e. le nombre de jours de la période comprenant l'heure h). CS est le nombre total de personnels de catégorie c affectés au service s .

Nombre initial d'individus. Le programme peut aussi déterminer le nombre d'individus de type t et de catégorie professionnelle ou motif d'hospitalisation c présents dans le service s au premier jour de simulation à partir des données, en supposant que les données entrées par l'utilisateur concernent une part représentative des individus présents dans l'hôpital.

5.2.3.3 Calcul de paramètres à partir de données épidémiologiques et de contact

L'utilisateur peut entrer, en plus des données épidémiologiques décrites au 2.3.1, un fichier de données de contacts interindividuels. A partir de ces deux fichiers de données, le module permet de calculer des taux de transmission :

Taux de transmission. Les taux de transmissions $T_{t1 \rightarrow t2}$ entre des individus des types $t1$ et $t2$ (i.e. patient ou personnel hospitalier) sont calculés selon l'équation ci-dessous :

$$T_{t1 \rightarrow t2} = \frac{1}{(S - n)} \sum_{s=n+1}^S \frac{\sum_{i=1}^{T1_{s-n \rightarrow s-1}} \sum_{j=1}^{T2_{s-n \rightarrow s-1}} I_{i,j,s-n \rightarrow s-1} \times A_{s,j}}{\sum_{l=s-n}^{s-1} Dc_{t1 \rightarrow t2,l}} \quad (5.10)$$

Une sensibilité imparfaite des prélèvements dans les données entrées par l'utilisateur peut être prise en compte via le paramètre n qui vaut 2 si la sensibilité est imparfaite ou 1 sinon. Ainsi, la définition d'un évènement d'acquisition est un prélèvement positif suivant deux prélèvements négatifs dans le cas $n = 2$ ou un prélèvement positif suivant un prélèvement négatif dans le cas $n = 1$. S est le nombre total de semaines. $T1_{s-n \rightarrow s-1}$ est le nombre d'individus de type $t1$ colonisés entre $s-n$ et $s-1$ et $T2_{s-n \rightarrow s-1}$ est le nombre d'individus de type $t2$ susceptibles entre $s-n$ et $s-1$. L'indicatrice $I_{i,j,s-n \rightarrow s-1}$ vaut 1 si l'individu i (colonisé) et l'individu j (susceptible) durant la période $s-n$ à $s-1$ ont été en contact et 0 sinon. L'indicatrice $A_{s,j}$ vaut 1 si j a eu une acquisition la semaine s et 0 sinon. $Dc_{t1 \rightarrow t2,l}$ est la durée cumulée de contact entre les individus colonisés de type $t1$ et susceptibles de type $t2$ durant la semaine l .

Si l'utilisateur le désire, le modèle peut prendre en compte, dans l'estimation du taux de transmission, le fait que le risque de transmission soit saturé pour les longs contacts. Cette option (appelée seuil de durée) modifie le dénominateur de $T_{t1 \rightarrow t2}$ ainsi :

$$T_{t1 \rightarrow t2} = \frac{1}{(S - n)} \sum_{s=n+1}^S \frac{\sum_{i=1}^{T1_{s-n \rightarrow s-1}} \sum_{j=1}^{T2_{s-n \rightarrow s-1}} I_{i,j,s-n \rightarrow s-1} \times A_{s,j}}{1 + \log(\sum_{l=s-n}^{s-1} Dc_{t1 \rightarrow t2,l})} \quad (5.11)$$

5.2.4 Description du module de génération de contacts

Ce module permet de générer stochastiquement, à partir de données observées de contacts entrées par l'utilisateur, un réseau dynamique réaliste de contacts interindividuels au sein de l'hôpital.

A chaque heure de simulation, les contacts sont générés suivant l'algorithme ci-dessous :

- 1- Le nombre total de contacts entre chaque couple de catégories d'individus (ex. patient/personnel) et chaque couple de services au sein de l'hôpital est tiré au sort.

- 2- Les individus qui sont effectivement en contact sont choisis de manière à favoriser les contacts récurrents.
- 3- La durée de chaque contact généré est tirée au sort.

5.2.4.1 Détermination du nombre de contacts

Le nombre de contacts est tiré au sort selon une distribution de Poisson. Cette distribution nécessite un paramètre comme le taux de contact. Le module peut calculer des taux de contact par heure h , par type de jour (semaine ou weekend), par catégorie c (i.e. patient ou catégorie professionnelle pour le personnel) et par service s , selon la formule :

$$T_{h,c_1s_1 \rightarrow c_2s_2} = \frac{\sum_{i=1}^{C_1S_1} \sum_{j=1}^{C_2S_2} \sum_{c_r=1}^{C_i^h} R_{c_r,i,j}}{\sum_{c_r=1}^{C^h} N_{C_1S_1,c_r^h}} \quad (5.12)$$

où $T_{h,c_1s_1 \rightarrow c_2s_2}$ est le taux de contact à l'heure h entre des individus de la catégorie C_1 appartenant au service S_1 et des individus de la catégorie C_2 appartenant au service S_2 . C_1S_1 (respectivement C_2S_2) est le nombre total d'individus de la catégorie C_1 (resp. C_2) appartenant au service S_1 (respectivement S_2). C_i^h est le nombre de créneaux observés de l'heure h pour l'individu i (appartenant à C_1S_1) sur toute la période d'observation. $R_{c_r,i,j}$ est une indicatrice qui vaut 1 si i et j sont en contact au créneau c_r de l'heure h et 0 sinon. Enfin, $N_{C_1S_1,c_r^h}$ est le nombre d'individus de la catégorie C_1 et du service S_1 qui ont eu des contacts enregistrés durant le créneau c_r^h de l'heure h et C^h est le nombre total de créneaux de l'heure h sur toute la période d'observation.

5.2.4.2 Choix des individus en contact

Une fois le nombre d'individus n de la catégorie C_2 et du service S_2 en contact avec un individu k de la catégorie C_1 et du service S_1 à l'heure h déterminé, le module va choisir ces n individus en tenant compte de l'historique des contacts. En effet, le module favorise les contacts entre les individus qui ont déjà eu des contacts par le passé.

Pour cela, chacun des n individus de la catégorie C_2 et du service S_2 rencontrés par l'individu k dans l'heure est sélectionné en deux étapes :

- 1- On détermine s'il s'agit d'un individu que l'individu k a déjà rencontré, aléatoirement avec une probabilité p_I entrée par l'utilisateur
- 2- On choisit l'individu :

- a. S'il a déjà été rencontré, on le sélectionne aléatoirement parmi les J individus de la catégorie C_2 et du service S_2 qui ont déjà été en contact avec l'individu k , en allouant à chaque individu i une probabilité $p_{2,k \rightarrow i}$:

$$p_{2,k \rightarrow i} = \frac{N_{r,k \rightarrow i}}{\sum_{j=1}^J N_{tot_{k \rightarrow j}}} \quad (5.13)$$

où $N_{r,k \rightarrow i}$ est le nombre de rencontres passées entre k et i et $N_{tot_{k \rightarrow j}}$ le nombre de rencontres entre k et un individu j .

- b. Sinon, on le sélectionne aléatoirement de manière uniforme parmi les individus de la catégorie C_2 et du service S_2 qui n'ont jamais été en contact avec l'individu k .

5.2.4.3 Détermination de la durée des contacts

La durée de chaque contact est tirée au sort selon une distribution de type log-normale. La moyenne et la variance de cette durée $D_{h,c_1s_1 \rightarrow c_2s_2}$ de contact à l'heure h entre deux individus des catégories C_1 et C_2 et des services S_1 et S_2 sont calculés par le module, comme :

$$\begin{aligned} Moy(D_{h,c_1s_1 \rightarrow c_2s_2}) &= \frac{\sum_{i=1}^{C_1S_1} \sum_{j=1}^{C_2S_2} \sum_{c_r=1}^{C_i^h} D_{c_r,i,j}}{\sum_{i=1}^{C_1S_1} \sum_{j=1}^{C_2S_2} \sum_{c_r=1}^{C_i^h} I_{c_r,i,j}} \quad (5.14) \\ Var(D_{h,c_1s_1 \rightarrow c_2s_2}) &= \frac{1}{\sum_{i=1}^{C_1S_1} \sum_{j=1}^{C_2S_2} \sum_{c_r=1}^{C_i^h} I_{c_r,i,j} - 1} \\ &\quad \times \sum_{i=1}^{C_1S_1} \sum_{j=1}^{C_2S_2} \sum_{c_r=1}^{C_i^h} (D_{c_r,i,j} - Moy(D_{h,c_1s_1 \rightarrow c_2s_2}))^2 \end{aligned}$$

où $D_{c_r,i,j}$ est la durée de contact entre i et j au créneau c_r de l'heure h . Le paramètre C_i^h est le nombre de créneaux de l'heure h de l'individu i (i.e. appartenant à C_1S_1) en semaine ou en weekend. Enfin, $I_{c_r,i,j}$ est une indicatrice qui vaut 1 si i et j ont été en contact au créneau c_r et 0 sinon.

5.2.5 Simulation de stratégies de contrôle avec CTCmodeler

CTCmodeler peut être utilisé afin de tester l'effet de mesures associées au *cohorting* du personnel. Le *cohorting* du personnel consiste ici à attribuer à certains personnels hospitaliers les mêmes patients pendant toute la période d'investigation.

Pour cela une modification du module de génération des contacts est effectuée. L'utilisateur choisit la ou les catégorie(s) de personnel impliquée(s) dans le *cohorting*. Les patients sont ensuite affectés aléatoirement à chaque membre du personnel d'une de ces catégories. Chaque patient a la possibilité d'être pris en charge par au moins un personnel hospitalier par catégorie impliquée dans le *cohorting*. Le programme choisit préférentiellement les couples patient-personnel de même service. Les contacts sont ensuite générés en tenant compte de ces affectations.

5.2.6 Application de CTCmodeler aux données i-Bird

Le modèle est appliqué au jeu de données collecté pendant l'étude i-Bird et détaillé dans les chapitres précédents. Ainsi, les données d'admission, de proximités interindividuelles et les résultats des prélèvements associés aux SARM sont directement utilisés pour alimenter le programme.

Le modèle est simulé sur une période de 84 jours, correspondant à la période de recueil de données du 6 juillet 2009 au 28 septembre 2009. Le mois d'octobre n'a pas été pris en compte car le nombre de contacts enregistrés y est plus faible et diminue au cours du mois. Les données observées d'admission et l'emploi du temps du personnel hospitalier brut ont été utilisés ainsi que les prélèvements hebdomadaires des patients et du personnel hospitalier et les données de contact pour déterminer les valeurs des paramètres du modèle à partir du module de calcul des paramètres. A partir des fichiers de données de prélèvement et d'admission, le modèle est initialisé avec 387 individus présents, incluant 151 patients et 236 personnels hospitaliers. Parmi eux, 84 individus ont été prélevés (40 patients et 44 personnels hospitaliers).

La transmission de SARM dans l'hôpital est modélisée sur un réseau de contact simulé, généré à partir des données du réseau brut de l'étude i-Bird par le module de génération de contacts du programme. Pour cette étape, la sensibilité imparfaite potentielle du résultat des prélèvements est prise en compte. Ainsi, la définition d'un événement d'acquisition repose sur la présence

d'un prélèvement positif à SARM suivant deux précédents prélèvements négatifs. Seule la première acquisition est prise en compte. Aucun seuil de durée n'a été utilisé pour le calcul de l'incidence.

Pour toutes les analyses présentées dans cette partie, 500 simulations stochastiques ont été effectuées.

5.2.6.1 Validation du réseau de contact simulés construit avec les données de l'étude i-Bird

Le réseau simulé est comparé aux données collectées lors de l'étude i-Bird. La période utilisée pour valider l'utilisation du réseau de contact simulé s'étend du 27 juillet au 24 août 2009. Cette période correspond aux semaines entre deux changements de capteurs et évite donc les interférences due à la perte de contact. Les réseaux comparés sont les suivants :

- **Le réseau brut généré à partir des données d'IP recueillis lors de l'étude i-Bird.**
- **Le réseau de contact simulé à partir des données de contact de l'étude i-Bird.**
Durant l'étude, les patients et le personnel hospitalier n'ont pas porté leur capteur durant 100% de leur temps de présence dans l'hôpital. Nous avons en effet estimé que les capteurs n'étaient portés en moyenne que pendant seulement 55% des jours de présence chez les patients et 51% des jours de présence chez le personnel hospitalier. Le réseau i-Bird brut, directement mesuré à partir des capteurs, sous-estime donc le nombre de contacts interindividuels dans l'hôpital. Afin de prendre en compte ce biais, le réseau de contacts simulé reconstruit des contacts pour les jours où les individus étaient présents mais n'ont pas porté leurs badges, de façon à générer un réseau de contact complet, incluant la part observée et la part non observée du réseau. Dans ce réseau, les contacts sont plus nombreux.
- **Un réseau de contact simulé incluant un « biais de capteur ».** Il s'agit ici de prendre en compte dans la simulation des contacts l'enregistrement imparfait des proximités via les capteurs, que ce soit pour des raisons technologiques (le signal n'est pas enregistré, la pile est usée, etc.) ou des raisons humaines (l'individu ne porte pas son capteur). Pour cela, bien que les contacts soient simulés à chaque temps de présence comme dans la section précédente, seuls les vrais jours et heures de port de capteurs de chaque individu de l'étude i-Bird sont rapportés. Ainsi, seuls les contacts entre individus ayant lieu pendant ces jours de port de capteur sont comptabilisés, afin de pouvoir comparer ce réseau de contact avec celui observé dans les données brutes.

- **Un réseau de contact pseudo-aléatoire simulé avec ou sans biais de capteur.** Ce réseau simule les contacts sans tenir compte du service dans le calcul des taux et durées de contact, et sans favoriser les contacts avec les individus déjà rencontrés ($p_I = 0$). A chaque contact, l'individu rencontré est donc choisi aléatoirement dans tout l'hôpital.

Pour chacun des réseaux, le module de calcul des paramètres peut ensuite l'associer aux données de prélèvements afin de calculer des taux de transmission. En effet, le calcul des taux de transmission dépend des données de prélèvement et de contact. Ceux-ci seront donc différents selon que le programme utilise les données de contact simulées ou les données de contact brutes.

5.2.6.2 Evaluation de mesures de contrôle

Le *cohorting* du personnel est ici défini comme une technique qui consiste à réorganiser les soins dans l'hôpital de sorte que chaque personnel ne voie qu'un nombre limité de patients différents durant toute la période. Différents scénarios de *cohorting* du personnel sont testés. Tout d'abord, les catégories professionnelles du personnel hospitalier de l'hôpital de Berck-sur-Mer sont divisées en plusieurs groupes :

- Le groupe 1 « infirmiers », qui comprend les infirmiers, les aides-soignants, les cadres de santé et les élèves stagiaires ;
- Le groupe 2 « rééducateurs », qui comprend les ergothérapeutes et les kinésithérapeutes ;
- Le groupe 3 « médecins » ;
- Le groupe 4 « brancardiers » ;
- Le groupe 5 « autres », qui comprend le personnel administratif, logistique, les animateurs/coiffeurs et les ASH.

Le *cohorting* de chaque groupe est testé indépendamment d'abord, puis de manière combinée. Au total, 31 scénarios de *cohorting* sont évalués. Pour chaque scénario, le degré moyen journalier du sous-réseau personnel-patient (D_{pp}) est calculé, et le nombre de cas évités (N_{ce}), est évalué. L'incidence de référence est obtenue après simulation (avec le réseau de contact simulés) sans mesures de *cohorting*. L'incidence est également comparée avec celle obtenue par un réseau pseudo-aléatoire. Le réseau pseudo-aléatoire utilisé dans cette partie est calculé sans prendre en compte le biais de capteur. Tout comme le réseau de contact simulé, le réseau

pseudo-aléatoire extrapole de nouveaux contacts. Les taux de transmission utilisés avec ce réseau sont donc issus du réseau de contact simulé.

Le nombre moyen de cas évités N_{ce} grâce à l'intervention par rapport au scénario de référence est calculé tel que :

$$N_{ce} = \frac{1}{nSim} \sum_{s=1}^{nSim} (N_{acq_{ref}} - N_{acq_s}) \quad (5.15)$$

Où $N_{acq_{ref}}$ est le nombre cumulé (sur toute la durée de simulation) de cas d'acquisition obtenu sans mesures de contrôle et N_{acq_s} est le nombre cumulé de cas d'acquisition obtenu suite au *cohorting* durant la simulation s . $nSim$ est le nombre de simulation total.

Le degré moyen journalier du sous-réseau personnel-patient. Noté D_{pp} , il représente la moyenne des degrés du sous-réseau personnel-patient agrégé par jour. Ce paramètre permet de traduire l'effet du *cohorting*. En effet, plus le personnel est impliqué dans le *cohorting*, plus D_{pp} sera petit.

$$D_{pp} = \frac{1}{R} \sum_{r=1}^R \frac{1}{I_r} \sum_{i=1}^{I_r} k_i \quad (5.16)$$

Où R est le nombre de sous-réseaux personnel-patient agrégés par jour, I_r est le nombre d'individus du sous-réseau r et k_i est le degré de i dans le sous-réseau r .

5.3 Résultats

5.3.1 Validation du réseau de contact simulé dans l'hôpital de Berck-sur-Mer

Les Figures 5.2 et 5.3 représentent l'évolution horaire moyenne sur 24H du nombre de contacts et de la durée de contact, calculée sur la période d'étude de fin juillet à fin août, sur les données brutes (panneaux A) et les données de contact simulées avec biais de capteur (panneaux B) et sans biais de capteur (panneaux C). Comme attendu, les résultats obtenus sur les données brutes sont similaires à ceux déjà présentés dans la Figure 3.7A du chapitre 3. Les nombres de contacts par heure réels et simulés avec biais de capteur sont globalement similaires. Le nombre de

contacts par heure est en revanche plus important pour le réseau simulé (sans biais de capteur), en particulier pendant la journée. Ce résultat attendu illustre la reconstruction par le programme des contacts manquants non observés dans les données enregistrées dans le réseau i-Bird. Néanmoins, les durées des contacts des trois réseaux : réels, simulés avec biais de capteur et simulés, sont toutes similaires. La Figure 5.4 présente la médiane du nombre de contacts pour chaque heure de la période d'investigation, par type de contact. Le nombre de contacts patient-personnel est plus important pour le réseau simulé par rapport aux deux autres réseaux.

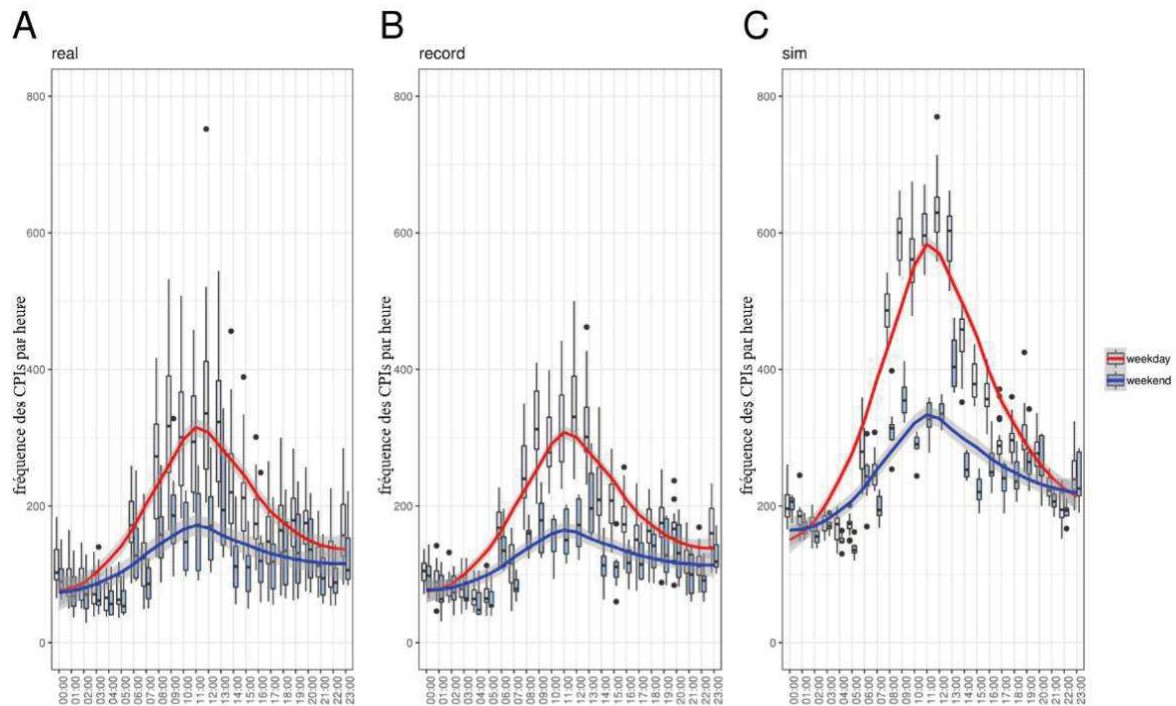


Figure 5.2. Evolution temporelle du nombre de contacts par heure pour la période du 27 juillet au 24 août 2009. Diagramme en boîte de la distribution du nombre de contacts par heure pour les jours de la semaine (boîtes roses) et pour les week-ends (boîtes bleues). Les lignes rouge (semaines) et bleue (week-ends) correspondent à une régression de type GAM. En A, le réseau de contact brut. En B, le réseau de contact simulé avec biais de capteur. En C, le réseau de contact simulé.

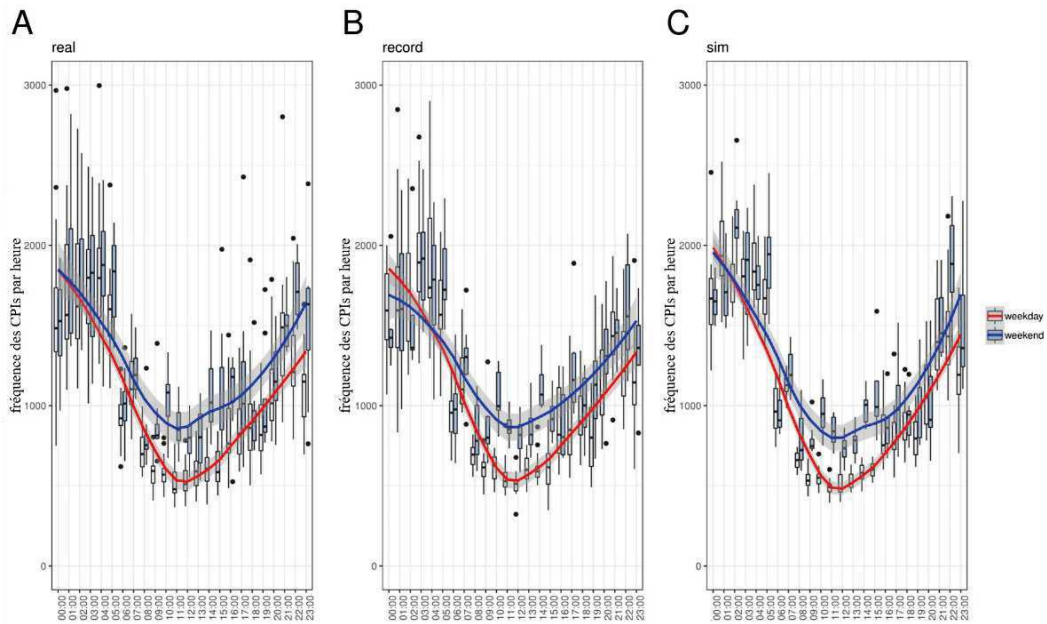


Figure 5.3. Evolution temporelle de la durée cumulée en contact par heure pour la période du 27 juillet au 24 août 2009. Diagramme en boîte de la distribution de la durée de contact par heure pour les jours de la semaine (boîtes roses) et pour les week-ends (boîtes bleues). Les lignes rouge (semaines) et bleue (week-ends) correspondent à une régression de type GAM. En A, le réseau de contact brut. En B, le réseau de contact simulé avec biais de capteur. En C, le réseau de contact simulé.

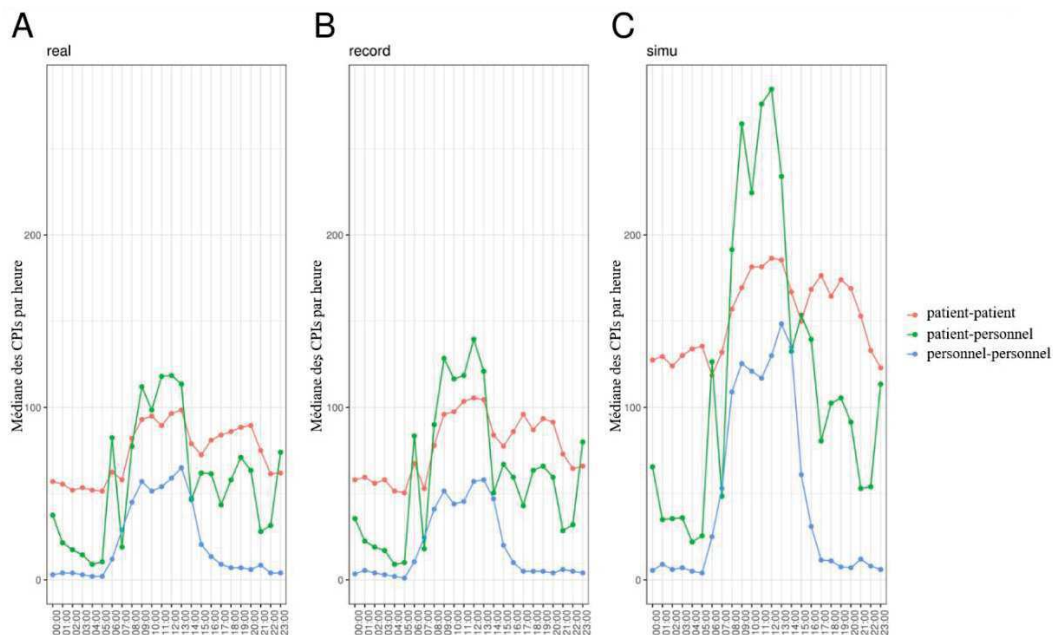


Figure 5.4. Médiane du nombre de contacts distincts par heure pour les contacts patients-patients (en rouge), personnel-patients (en vert) et personnel-personnel (en bleu), calculée sur la période du 27 juillet au 24 août 2009 dans l'hôpital de Berck-sur-Mer. En A, le réseau de contact brut. En B, le réseau de contact simulé avec biais de capteur. En C, le réseau de contact simulé.

Le Tableau 5.2 résume le degré moyen journalier global, le degré moyen journalier du sous-réseau personnel-patients D_{pp} et la transitivity moyenne journalière pour chaque réseau. Les degrés moyens journaliers globaux des réseaux simulés et simulés avec biais de capteur sont plus élevés que celui du réseau brut (17 pour les réseaux simulés contre 14 pour le réseau réel). Cette augmentation du degré peut être expliquée par le fait que, dans les réseaux simulés, les patients sont supposés être présents durant toute la période de simulation. Ce n'est pas forcément le cas dans la réalité, ce qui conduit à une sur-estimation des taux de contacts entre patients. Le degré du sous-réseau personnel-patients D_{pp} est en revanche similaire entre le réseau brut et le réseau simulé avec biais de capteur (8.71 et 8.63 respectivement), renforçant ainsi l'hypothèse précédente. Comme attendu, les degrés obtenus avec le réseau pseudo-aléatoire sont beaucoup plus élevés que les degrés des réseaux non aléatoires. En effet, les informations disponibles concernant l'emploi du temps du personnel soignant permettent d'avoir une meilleure estimation des taux de contact impliquant les membres du personnel hospitalier. Enfin, la transitivity ou coefficient de *clustering* des réseaux simulés et pseudo-aléatoires est plus faible que celle du réseau réel.

Tableau 5.2. Résumé des caractéristiques des réseaux simulés avec et sans biais de capteur, du réseau pseudo-aléatoire et du réseau brut i-Bird. Les résultats en termes de degré moyen journalier, de degré moyen journalier du sous-réseau patient-personnel D_{pp} et de transitivity journalière moyenne sont présentés ci-dessous. L'intervalle de confiance à 95% pour chaque jour est fourni pour chacun des résultats.

	Degré (IC 95%)	D_{pp} (IC 95%)	Transitivity (IC 95%)
Réseau i-Bird	14.56 (14.29 – 14.82)	8.71 (8.52 – 8.91)	0.37 (0.36 – 0.38)
Réseau simulé	17.73 (17.51 – 17.95)	8.98 (8.85 – 9.12)	0.19 (0.18 – 0.19)
Réseau simulé avec biais de capteur	17.94 (17.69 – 18.19)	8.63 (8.48 – 8.79)	0.32 (0.29 – 0.34)
Réseau pseudo-aléatoire	38.59 (38.19 – 39.00)	14.57 (14.36 – 14.78)	0.30 (0.28 – 0.33)

Variabilité du réseau simulé. Pour évaluer la variabilité stochastique du réseau de contact simulés, 10 réseaux simulés différents ont été générés. Pour chaque réseau, la moyenne de l'incidence hebdomadaire prédite sur 500 simulations est calculée et reportée en Figure 5.5. Les incidences moyennes prédites avec chacun des 10 réseaux sont proches les unes des autres, confirmant que la stochasticité dans la génération des réseaux de contact simulés n'impacte pas les prédictions épidémiques.

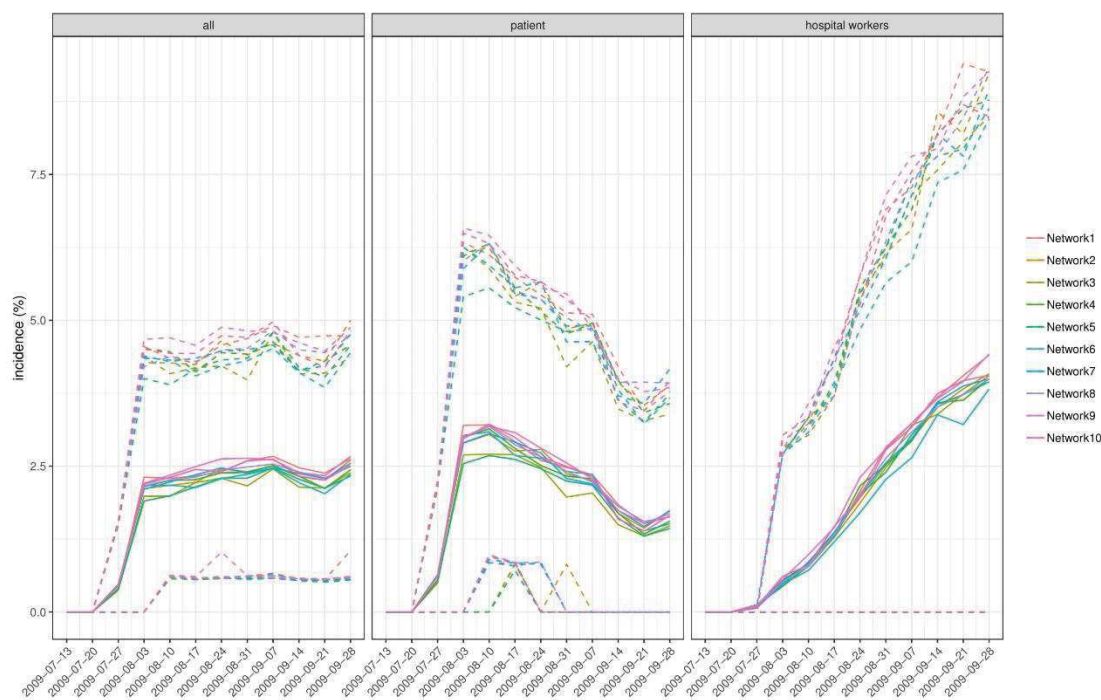


Figure 5.5. Incidence hebdomadaire obtenue avec 10 réseaux de contact simulés. L'intervalle de prédiction à 95% est représenté par des lignes pointillées. L'axe des abscisses correspond à la dernière date de la semaine.

5.3.2 Comparaison de l'incidence de SARM observée dans i-Bird à celle prédite avec CTCmodeler.

Les Figures 5.6 et 5.7 permettent de comparer l'incidence et la prévalence de colonisation à SARM observées dans i-Bird (points rouges) aux prédictions du modèle. Ces prédictions sont présentées sous la forme d'une bande de prédiction à 95% obtenue sur 500 simulations. Pour l'incidence globale sur l'hôpital, 8 points observés sur 10 sont compris dans l'intervalle de prédiction du modèle, et 10/13 pour la prévalence globale. Ceci est cohérent avec les résultats d'Obadia et al., qui ont estimé dans leur étude de l'impact du réseau de contact sur la dissémination des SARM dans l'hôpital de Berck-sur-Mer que 75% des acquisitions étaient explicables par le réseau de contact.

Une couverture similaire des données observées par les prédictions du modèle est obtenue pour les patients. En ce qui concerne le personnel, l'incidence comme la prévalence incluent un point de données très éloigné des autres observations et par conséquent des prédictions du modèle, suggérant une valeur aberrante qui pourrait être due à des fluctuations dans le nombre de prélèvements du personnel hospitalier (Figure 5.8).

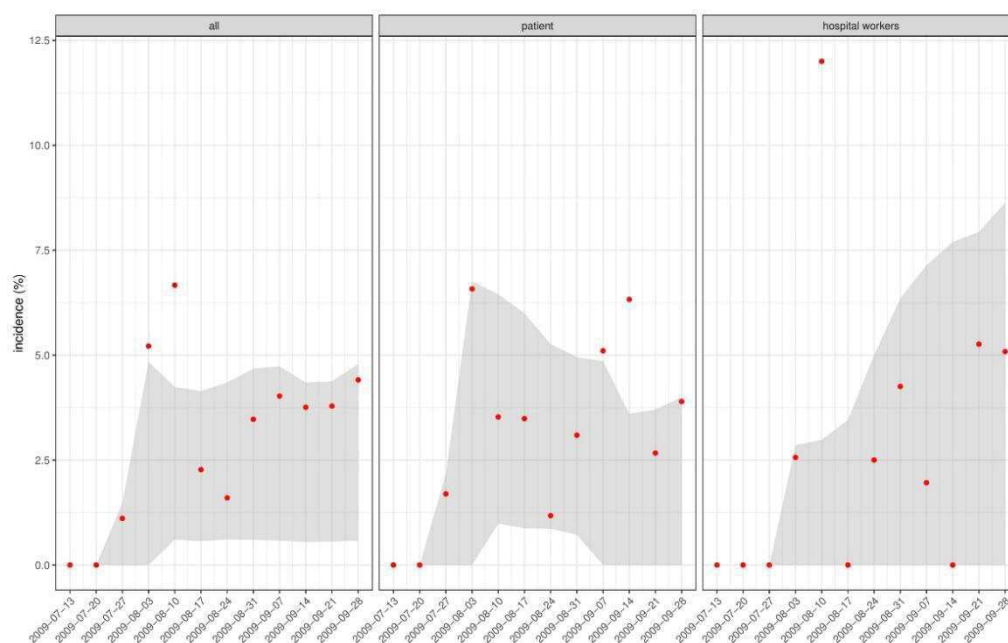


Figure 5.6. Incidence hebdomadaire des SARM sur la période du 6 juillet au 28 septembre 2009. La bande grise correspond à l'intervalle de prédiction à 95% de 500 simulations de l'incidence issu du réseau de contact simulé. Les points rouges correspondent à l'incidence hebdomadaire observée lors de l'étude i-Bird. L'axe des abscisses correspond à la dernière date de la semaine.

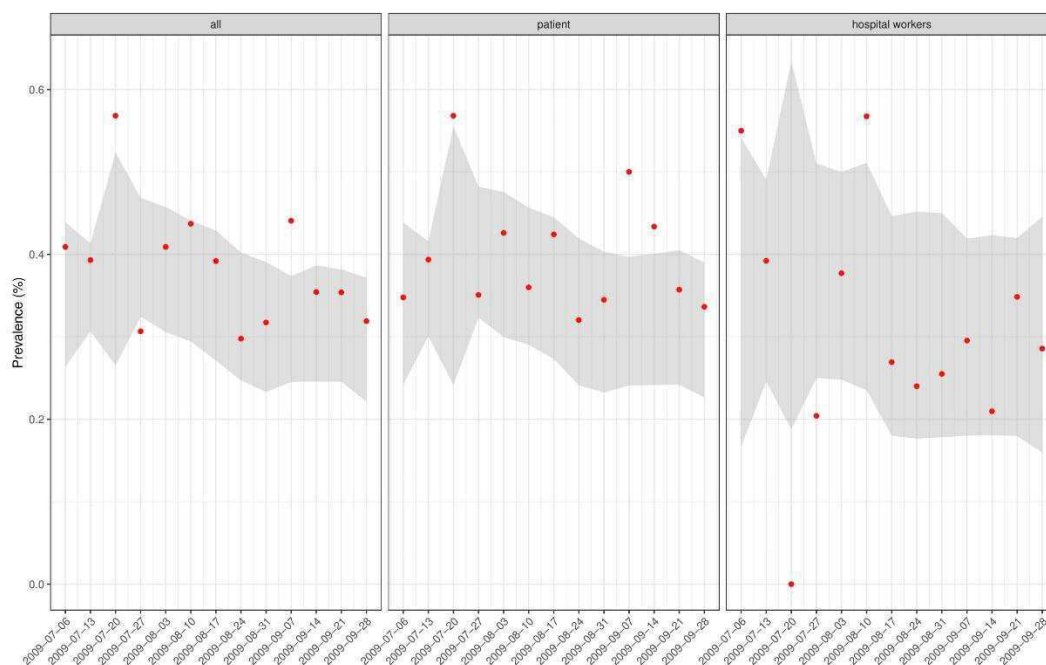


Figure 5.7. Prévalence hebdomadaire des SARM sur la période du 6 juillet au 28 septembre 2009. La bande grise correspond à l'intervalle de prédiction à 95% de 500 simulations de la prévalence issu du réseau de contact simulé. Les points rouges correspondent à la prévalence hebdomadaire observée lors de l'étude i-Bird. L'axe des abscisses correspond à la dernière date de la semaine.

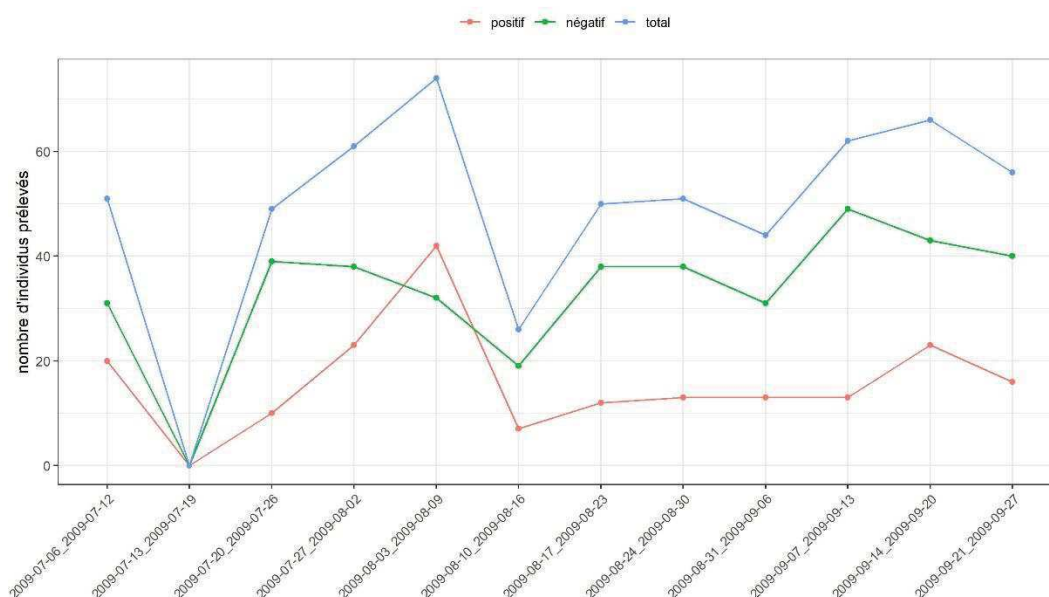


Figure 5.8. Nombre de personnels hospitaliers prélevés par semaine. Le nombre de personnels hospitaliers prélevés par semaine total (en bleu), positif (en rouge) et négatif (en vert) à SARM est illustré.

5.3.3 Impact potentiel du *cohorting* à l'hôpital de Berck-sur-Mer

L'incidence hebdomadaire prédite avec le scénario 1, impliquant un *cohorting* du personnel du groupe 1 (« infirmiers »), est plus faible que l'incidence prédite avec le scénario de référence ($P = 0.002$, test de Wilcoxon pour données appariées) ou qu'avec les scénarios de *cohorting* 2 à 5, impliquant le *cohorting* d'autres groupes de personnel (Figure 5.9).

En conséquence, le nombre prédit de cas évités (N_{ce}) est plus important avec le scénario 1 qu'avec les 4 autres premiers scénarios (Tableau 5.3). C'est aussi avec ce scénario que le degré du sous-réseau patients-personnel D_{pp} est le plus faible, indiquant un fort niveau de *cohorting* du personnel. Ce fort niveau est cohérent avec le fait que le groupe 1 représente la majorité du personnel soignant dans l'hôpital de Berck-sur-Mer. Les degrés D_{pp} des scénarios 2 à 4 sont similaires au degré D_{pp} de référence mais restent plus faible que le degré D_{pp} du graphe pseudo-aléatoire.

Tableau 5.3. Impact du *cohorting* dans les 5 premiers scénarios. Pour chaque ligne, le numéro de scénario, la profession impliquée dans le *cohorting*, le nombre de cas évités N_{ce} , l'IC à 95% du N_{ce} , la p-value W obtenue avec un test de Wilcoxon pour données appariées et le degré du sous-réseau patient-personnel D_{pp} sont fournis. Les deux premières lignes correspondent au réseau pseudo-aléatoire et au réseau de référence (sans *cohorting*).

Scénario	Profession	N_{ce} (IC 95%)	W	D_{pp}
Réseau pseudo-aléatoire	-		-	14.12
référence	-		-	8.69
1	Infirmier	10.9 (10.4-11.3)	0.002	5.19
2	Rééducation	2.6 (2.1-3.1)	0.002	8.39
3	Médecin	0.7 (0.2-1.2)	0.064	8.62
4	Brancardier	1.6 (1.1-2.1)	0.004	8.64
5	Autre	3.2 (2.8-3.7)	0.002	8.39

W test de Wilcoxon pour données appariées comparant le scénario à la référence

N_{ce} nombre de cas évités entre le scénario et la référence

D_{pp} degré moyen journalier du sous-réseau personnel-patient

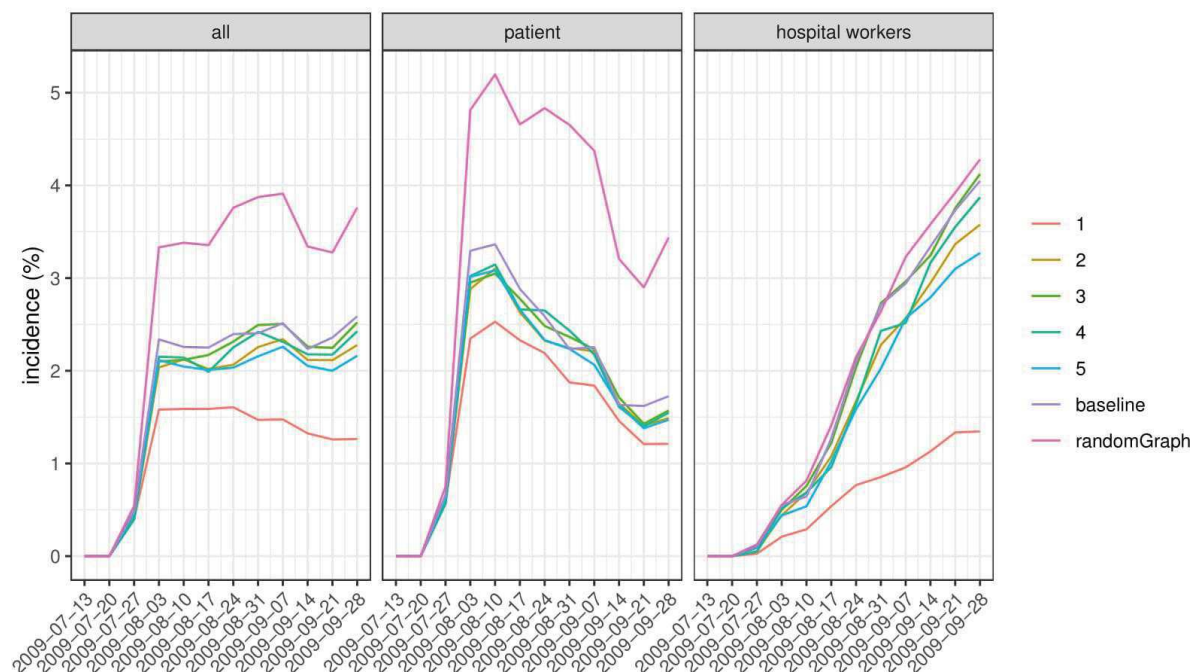


Figure 5.9. Incidence hebdomadaire prédite par le modèle avec les scénarios 1 à 5 durant la période du 6 juillet 2009 au 28 septembre 2009. Pour chaque réseau, les taux de transmission calculés avec le réseau de référence sont utilisés.

Le résultat des combinaisons des 31 scénarios de *cohorting* est présenté dans le Tableau 5.4. Les scénarios 6 à 9, 16 à 21 et 26, 27, 28, 29 et 31 sont ceux qui permettent d'éviter le plus de cas. De façon intéressante, chacun de ces scénarios dominants implique le *cohorting* des infirmiers. Le scénario permettant d'éviter le plus de cas est le scénario 31 qui simule un *cohorting* de l'ensemble des catégories professionnelles du personnel hospitalier. Les scénarios

les plus efficaces sont ceux qui permettent d'obtenir un degré du sous-réseau patient-personnel D_{pp} peu élevé. En effet, les scénarios dont le D_{pp} est inférieur à 5 donnent un nombre de cas évités supérieur à 14 (i.e. scénarios 6, 9, 16, 17, 18, 20, 21, 26, 27, 28, 29, et 31). Les scénarios qui ne comprennent pas le *cohorting* des infirmiers tel que le scénario 13 ($N_{ce} = 0.8$, IC 95% : 0.3 – 1.3) sont à éviter car le nombre de cas d'acquisition évités y est faible. Le scénario 18 comprend les catégories « infirmier », « rééducation » et « autre » seulement et semble être un bon compromis pour limiter les contraintes et les coûts associés au *cohorting* tout en restant efficace ($N_{ce} = 16.2$, IC 95% : 15.8-16.6).

Tableau 5.4. Résumé du *cohorting* des scénarios 6 à 31. Pour chaque ligne, le numéro de scénario, le numéro de groupe des professions impliquées dans le *cohorting*, le nombre de cas évités N_{ce} , l'IC à 95% du N_{ce} , le test de Wilcoxon pour données appariées et le degré moyen journalier du sous-réseau patient-personnel D_{pp} sont fournis.

Scénario	Groupe	N_{ce} (IC 95%)	Wilcoxon	D_{pp}
6	1 ; 2	14.2 (13.7-14.6)	0.002	4.92
7	1 ; 3	12 (11.6-12.4)	0.002	5.07
8	1 ; 4	12.4 (12-12.8)	0.002	5.07
9	1 ; 5	14.1 (13.7-14.5)	0.002	4.91
10	2 ; 3	1.4 (1-1.9)	0.002	8.37
11	2 ; 4	3.1 (2.6-3.5)	0.002	8.36
12	2 ; 5	3.6 (3.1-4.1)	0.004	8.13
13	3 ; 4	0.8 (0.3-1.3)	0.002	8.60
14	3 ; 5	3.2 (2.8-3.7)	0.002	8.38
15	4 ; 5	2.8 (2.4-3.3)	0.002	8.35
16	1 ; 2 ; 3	14.1 (13.7-14.5)	0.002	4.86
17	1 ; 2 ; 4	14.6 (14.2-15.1)	0.002	4.86
18	1 ; 2 ; 5	16.2 (15.8-16.6)	0.002	4.65
19	1 ; 3 ; 4	12.8 (12.3-13.2)	0.002	5.05
20	1 ; 3 ; 5	14.2 (13.8-14.7)	0.002	4.88
21	1 ; 4 ; 5	15.8 (15.4-16.2)	0.002	4.87
22	2 ; 3 ; 4	2.4 (1.9-2.9)	0.002	8.35
23	2 ; 3 ; 5	4 (3.5-4.5)	0.002	8.16
24	2 ; 4 ; 5	4.7 (4.3-5.2)	0.002	8.14
25	3 ; 4 ; 5	4.1 (3.6-4.6)	0.002	8.35
26	1 ; 2 ; 3 ; 4	14.5 (14.1-14.9)	0.002	4.77
27	1 ; 2 ; 3 ; 5	16.6 (16.2-17.0)	0.002	4.58
28	1 ; 2 ; 4 ; 5	17.2 (16.8-17.6)	0.002	4.62
29	1 ; 3 ; 4 ; 5	15.6 (15.1-16)	0.002	4.86
30	2 ; 3 ; 4 ; 5	5.2 (4.7-5.6)	0.002	8.06
31	1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5	17.6 (17.2-18)	0.002	4.61

W test de Wilcoxon pour données appariées comparant le scénario et la référence

N_{ce} nombre de cas évités entre le scénario et la référence

D_{pp} degré moyen journalier du sous-graphe personnel-patient

5.4 Discussion

Dans cette partie, nous avons présenté CTCmodeler, un nouveau simulateur de la dissémination par contact des pathogènes nosocomiaux dans un hôpital. Ce programme s'appuie sur un

modèle par agents. L'intégration de données détaillées de contact permet à ce modèle de retracer les routes de transmission, et de simuler la mixité des interactions au sein de l'hôpital de manière très réaliste, en comparaison à d'autres modèles agents en milieu hospitalier publiés précédemment. Le large choix d'options permet aussi une grande flexibilité du modèle. En effet, l'utilisateur peut directement rentrer des paramètres ou laisser le programme les calculer pour lui à partir de données observées. Au travers de l'exemple illustratif de la diffusion des SARM dans l'hôpital de Berck-sur-Mer, nous avons montré comment CTCmodeler peut simuler la dissémination du pathogène dans un hôpital entier. Avec l'utilisation du module de contact qui permet de construire un réseau simulé extrapolant des contacts non capturés par le réseau de contact RFID, nous avons pu estimer les taux de transmission par contact de l'étude i-Bird. Ces taux associés au réseau simulé ont servi de base pour étudier la prévention de la colonisation des SARM par des mesures de *cohorting*. Nous avons ainsi montré que le *cohorting* des infirmiers pourrait s'avérer très efficace, permettant d'éviter une part significative des cas d'acquisition de SARM dans l'hôpital. Dans notre analyse, les meilleurs scénarios en termes de nombre de cas évités incluaient d'ailleurs toujours le *cohorting* des infirmiers. Ces résultats confirment que cette catégorie professionnelle joue un rôle primordial dans la dissémination des SARM dans l'hôpital de Berck-sur-Mer, comme l'avaient suggéré nos analyses précédentes (partie 3). Ce résultat est cohérent avec d'autres études [97,121,127,132,164].

Nous avons vu dans le chapitre 2 que seuls deux travaux de modélisation antérieurs [71,99] ont utilisé des données réelles de contact issues de capteurs RFID pour simuler la transmission interindividuelle de pathogènes dans un établissement de soins dans un modèle agent. Pour ces deux études, la période de simulation s'étendait sur une période courte, de 7 à 14 jours. Le modèle de Najafi et al. simule la transmission de la grippe et les mesures de prévention axées sur ce pathogène. Le modèle de Hornbeck et al. simule la dissémination de SARM et évalue différents scénarios d'hygiène des mains du personnel. L'une des originalités de CTCmodeler réside dans sa modularité, qui lui permet de façon simple et flexible de prendre en entrée n'importe quel réseau hospitalier de contacts et de simuler la diffusion de n'importe quel type de pathogène transmis lors de ces contacts. Le modèle peut être utilisé pour évaluer des mesures de contrôle. Nous l'avons illustré avec l'étude de l'impact du *cohorting* du personnel, qui n'avait jamais été explorée de manière aussi approfondie dans un modèle ABM de la dissémination des IAS. De plus, le programme dans son ensemble permet, si l'utilisateur le souhaite et fournit les données adéquates, d'estimer ponctuellement les paramètres nécessaires

au fonctionnement du modèle ABM grâce au module de calcul des paramètres. Ce module d'estimation détermine des valeurs à partir de données brutes de contact, d'admission et de prélèvement provenant d'hôpitaux. Enfin, un dernier module permet la génération de contacts synthétiques à partir de taux de contacts en entrée et des informations concernant la présence ou non des individus dans l'hôpital. Ainsi, dans l'exemple de l'étude i-Bird, nous avons pu reconstruire des contacts manquants non observés à partir de l'analyse des données de contact brutes issues des capteurs RFID

La version actuelle de CTCmodeler présente plusieurs limites. La première est que le modèle est basé sur l'hypothèse que les pathogènes diffusent exclusivement sur le réseau de contact. Cette hypothèse permet de simuler la dissémination au travers du réseau de certains BMR tel que SARM, ou de certains virus comme la grippe. En revanche, il ne permet pas de simuler la dissémination de pathogènes se transmettant par l'intermédiaire de l'environnement ou de résistances s'acquérant via de transferts horizontaux. Comme nous l'avons vu dans la partie 4, ceci peut limiter la capacité du modèle à reproduire la diffusion de certaines entérobactéries par exemple. De plus, le modèle permet de simuler la dissémination de plusieurs pathogènes de façon simultanée mais ne prend pas en compte les différentes interactions possibles entre ces pathogènes (e.g. échange de gènes de résistance entre BMR, effet coopératif, etc.). Ensuite, la possibilité de déduire ses propres paramètres à partir de fichier est un atout du programme. Néanmoins, cet atout dépend de la précision des données. Toute donnée incorrecte conduira à une mauvaise estimation du programme affectant ainsi les simulations. Il revient toutefois à l'utilisateur de prendre en compte cet aspect. Celui-ci garde la possibilité d'entrer à la main ses propres valeurs. Par ailleurs, le modèle ne simule que la colonisation des individus et ne prend pas en compte le statut d'infecté. La prise en compte d'un état d'infection dans le modèle pourrait dans le futur mener à considérer des comportements et des dynamiques d'interactions différentes chez les individus infectés.

La version actuelle de CTCmodeler n'a été testée que sur les données de l'étude i-Bird. De futurs tests sur d'autres jeux de données seront à prévoir. Le module de génération de contacts permet de reconstruire un réseau simulé à partir de taux de contact issus de données réelles, ou entrées par l'utilisateur. Nous avons vu sur l'exemple d'i-Bird que ce réseau simulé permet de prédire une incidence proche du réseau réel. Néanmoins, le choix de reconstruire un réseau à partir de taux de contact présente plusieurs inconvénients. En effet, certaines propriétés intrinsèques au réseau réel telles que la transitivity ne sont pas bien reproduites par le réseau simulé (0.37, IC 95% : 0.36 – 0.38 pour le réseau réel et 0.32, IC 95% : 0.29 – 0.34 pour le

réseau simulé avec biais de capteurs). Les futures versions du module de reconstruction de contacts de CTCmodeler devront prendre en compte les différents aspects propres au réseau. De plus, dans le cas d'i-Bird, le réseau simulé extrapolait des contacts lors des jours et heures de non-port de capteur. Pour cela, nous ne disposions que des dates d'admission et de sortie des patients pour nous renseigner sur leur présence ou absence au sein de l'hôpital. Pourtant, dans un établissement de soins de longue durée, les patients peuvent être amenés à entrer et sortir ponctuellement durant la journée, en dehors de leurs soins. Dans le cas particulier de l'hôpital de Berck-sur-mer, le réseau simulé a donc probablement surestimé certains contacts, en particulier le weekend. Ceci pourrait expliquer pourquoi le degré moyen journalier était plus élevé dans le réseau simulé avec biais de capteur (17.9, IC 95% : 17.7 – 18.2) que dans le réseau réel (14.56, IC 95% : 14.29 – 14.82), alors même que les degrés du sous-réseau patient-personnel D_{pp} restaient proche (8.6, IC 95% : 8.5 – 8.8 et 8.7, IC 95% : 8.5 – 8.9 respectivement). Il faut donc, de manière générale, rester prudent sur le réalisme des données de contact simulées.

En conclusion, et malgré les réserves mentionnées, CTCmodeler a le potentiel de devenir un outil puissant et innovant pour permettre à la communauté scientifique et médicale de mieux comprendre la diffusion de pathogènes en milieux de soins et de la modéliser de manière plus réaliste. Il pourrait aussi s'avérer très utile pour la prise de décision en santé publique à l'échelle hospitalière.

PARTIE 6. Perspective et conclusion de la thèse

6.1 Principaux résultats

Comprendre la dynamique des interactions dans les établissements de soins est un élément clé dans le contrôle de la dissémination des BMR. Tout au long de cette thèse, ces interactions sociales ont été étudiées au travers d'un réseau de contact à haute résolution. Ce réseau enregistre les interactions à moins de 1.5m et capture à la fois les contacts directs et indirects possibles entre deux individus. La diversité de la population hospitalière fait que les interactions entre individus diffèrent selon plusieurs critères liés à des caractéristiques propres à l'individu, tels que sa catégorie professionnelle, son motif d'hospitalisation ou son service d'affiliation. A l'échelle d'une population aussi limitée que celle d'un établissement de soins, le comportement individuel peut jouer un rôle prépondérant sur la dynamique des contacts. En effet, des individus ayant un nombre important de contacts différents ou des durées de contact longues peuvent jouer un rôle de « super-propagateurs » en cas d'épidémie. Dans le chapitre 3, nous avons vu que la dynamique des contacts dans un établissement de soins de longue durée est très différente de celle d'un établissement de soins aigus. Les contacts entre patients y sont plus nombreux et plus longs. Les brancardiers et les médecins jouent un rôle important car ils ont beaucoup de contacts avec des patients provenant de différents services. Les infirmiers aussi ont de nombreux contacts mais essentiellement avec les patients de leurs propres services d'affectation. L'aspect temporel est prépondérant, les contacts sont concentrés le matin et le midi et moins fréquents l'après-midi. Ces observations pourraient mener à des pistes de nouvelles stratégies de contrôle : ainsi, dans le travail de modélisation de Hotchkiss et al.[112], la concentration des soins en fin d'après-midi pour les individus porteurs permettait de limiter la contamination. Dans un établissement de soins comme celui de l'étude i-Bird, les patients mobiles en rééducation sont souvent regroupés en fin de matinée et en début d'après-midi pour leurs exercices quotidiens. Il pourrait dans ce cadre être intéressant de proposer plusieurs sessions distinctes dans ces salles de rééducation en fonction du degré de contagion possible des patients. Les soins aux patients en état végétatif (EVC) pourraient alors être pratiqués plutôt en fin de journée ou en fin de « shift » pour les infirmiers, ces patients étant plus à risque d'être colonisés par des BMR. Planifier ainsi les soins en fonction du risque de contagion du patient, du moins risqué au plus risqué, pourrait s'avérer une stratégie efficace dans l'établissement de Berck-sur-Mer.

Dans cette même partie, nous avons décrit les contacts au travers des matrices de fréquence et de durée. Celles-ci peuvent servir de paramètres pour de futurs travaux de modélisation, affinant les modèles en leur fournissant des informations sur l'hétérogénéité des contacts. Ainsi, Machens et al. ont développé plusieurs stratégies sur l'utilisation des matrices de contact, notamment en utilisant des distributions de type négative binomiale.

Comme nous l'avons vu, la connaissance des contacts interindividuels peut s'avérer précieuse pour comprendre le fonctionnement d'un hôpital et anticiper la dissémination de BMR. Cependant, ceci n'est vrai que si le pathogène d'intérêt se dissémine au travers du réseau. Par exemple, Obadia et al. ont démontré que le réseau de contact i-Bird permettait d'expliquer 75% des acquisitions de SARM. Dans le chapitre 4, nous avons exploré ces propriétés pour les entérobactéries. Dans la littérature, les entérobactéries sont connues pour se propager via l'environnement et les interactions indirectes. Néanmoins, de nombreuses mesures de contrôle prises pour lutter contre les épidémies des Entérobactéries se concentrent sur les précautions de contact. Le travail présenté dans le chapitre 4 a permis d'apporter un éclairage sur ce point. En effet, nous avons démontré que le réseau permet d'expliquer 80% des acquisitions de KP-BLSE mais n'est pas suffisant pour expliquer les acquisitions d'EC-BLSE. Ainsi, les voies de transmission ne dépendent pas seulement du gène ou de la famille de BMR, cibles d'investigation dans la plupart des études, mais aussi de l'espèce. EC-BLSE est une bactérie retrouvée à la fois en communauté et à la fois dans le milieu hospitalier. Elle représente un réservoir potentiel de gènes accessibles pour des bactéries plus hospitalières comme les KP-BLSE. Nos résultats suggèrent que les mesures de précaution de contact seraient moins efficaces pour EC-BLSE que pour KP-BLSE. D'autres stratégies de mesures de contrôle doivent être prises pour limiter les épidémies d'EC-BLSE tel que le renforcement de la décontamination environnemental ou un plan d'action sur l'utilisation des antibiotiques.

Dans le chapitre 5, nous présentons CTCmodeler, un programme s'appuyant sur le réseau de contact pour simuler la transmission de pathogènes dans les lieux de soin. CTCmodeler est utilisé afin d'élaborer des stratégies de mesures de contrôle basées sur les interactions interindividuelles. Ce programme intègre un modèle agent de dissémination des BMR sur le réseau de contact. De façon intéressante, CTCmodeler est capable d'analyser des fichiers classiques d'admission et de prélèvement, ainsi qu'un fichier de contacts détaillés, et d'en extraire des valeurs de paramètres nécessaires au fonctionnement du modèle. En sortie, ce programme renseigne sur le risque de dissémination de pathogènes dans les populations hospitalières (patient, personnel). Ainsi, en appliquant différents scénarios associés à des

hypothèses distinctes de schémas de contacts, nous avons montré que le *cohorting* du personnel soignant, en particulier des infirmiers, aurait pu permettre de diminuer l'acquisition des SARM durant la période d'investigation de l'étude i-Bird.

6.2 L'avenir des données de contact et leur utilisation à l'hôpital

Les données de contact sont riches d'information. Comme nous l'avons vu au chapitre 2, plusieurs techniques existent pour récolter des informations (e.g. observation directe, interview, etc.). A l'heure des nouvelles technologies, ce sont les capteurs de type RFID qui permettent de récolter le plus de données, avec un taux d'acceptation fort de la part du personnel soignant. Néanmoins, cette technologie présente plusieurs limites telles que la difficulté à différencier un contact direct d'un contact indirect et la collecte d'un grand nombre de contacts courts qui ne sont pas susceptibles de conduire à un événement de transmission. Actuellement, les nouveaux capteurs RFID capturent des distances de plus en plus courtes. Il existe des algorithmes qui couplent les données de capteurs RFID et les données de géolocalisation dans le but d'être de plus en plus fin dans l'étude des distances interhumaines. De plus, comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, d'autres outils peuvent servir à la capture de proximités interindividuelles (Bluetooth, infrarouge, wifi, etc.).

A l'heure actuelle, en milieu hospitalier, les capteurs RFID sont principalement utilisés dans un but scientifique. Toutefois, certains hôpitaux sont équipés de ce type de capteurs pour aider dans la traçabilité du patient (e.g. système K-LS à la clinique de Lille Sud) et dans l'amélioration de l'adhérence aux recommandations d'hygiène du personnel soignant (e.g. MediHandTrace dans le service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Nord de Marseille). On pourrait donc imaginer que plus d'hôpitaux se dotent de ce type de système dans un futur proche pour améliorer les soins et aider le personnel. L'utilisation du téléphone portable comme outil de traçage est par ailleurs un autre outil, déjà présent dans les hôpitaux, à envisager. De manière plus générale, un grand nombre de données à la fois de contact mais aussi sur les patients pourra dans les années à venir servir à améliorer les soins et les mesures de prévention et de contrôle. Dans le futur, on peut imaginer mettre à disposition des soignants des hôpitaux un outil intégrant en temps réel les données de contact, de pharmacologie et de microbiologie permettant de décrire les épidémies et les transmissions et fournissant à court terme des prédictions selon les choix stratégiques mis en place. Eventuellement directement connecté aux bases de données hospitalières.

La récolte de ce type de données pose des questions quant à leur utilisation. A l'heure du « big-data » et de l'éthique d'utilisation des données massives, il est nécessaire d'encadrer l'expansion de ces technologies, en particulier dans le domaine la santé. Notamment, l'implication du téléphone portable dans la récolte des données de santé peut poser des problèmes quant à la confidentialité du patient. Aujourd'hui de nombreuses applications et objets connectés collectent des données de santé en dehors du parcours de soin classique. Ces données devenues non confidentielles peuvent faire l'objet d'une revente à but non médical, exploitant d'ailleurs l'intérêt des individus pour leur santé. L'avenir de la collecte des données de soins dans le cadre médical par l'utilisation des objets connectés devra donc faire l'objet d'un encadrement très strict pour la protection des patients et des professionnels de santé.

6.3 Discussion et perspectives autour de CTCmodeler

CTCmodeler est un programme encore en construction. Actuellement, CTCmodeler permet d'étudier la dissémination d'un ou plusieurs pathogènes dans un hôpital de longue durée en utilisant des données de contact telles que celles récoltées par capteurs RFID. L'avantage de ce programme est sa rapidité et sa simplicité d'utilisation. Un ensemble de choix de modélisation a été fait dans ce but. Par exemple, le recours à un module qui calcule ponctuellement les paramètres du modèle directement à partir des données d'entrée, au lieu d'une procédure d'estimation statistique (plus précise) de ces paramètres, permet d'améliorer la rapidité d'exécution. Tout comme le choix de déterminer des taux de contact pour la génération de réseaux de contact simulés, au lieu d'utiliser des techniques conventionnelles de simulations de réseaux dynamiques telles que les STERGM (Separable Temporal Exponential Random Graph Model).

Plusieurs modifications et améliorations seront nécessaires voir indispensables dans l'avenir pour rendre CTCmodeler accessible à la communauté médicale et scientifique. Tout d'abord, le programme est assez souple pour être adapté à différents types d'hôpitaux. Néanmoins, le module de calcul des paramètres devrait être testé sur d'autres jeux de données, notamment issues d'établissements de soins aigus, pour en garantir la généralisabilité.

Ensuite, le programme a été conçu pour prendre en entrée des données de contact similaires à celles issues de capteurs RFID. Le module de contact permet également de simuler des données de contact si l'utilisateur n'en possède pas. Dans un premier temps, et comme précédemment dans un souci d'évaluation des capacités d'adaptation du programme, il serait intéressant de le tester avec d'autres données de contact, issues d'autres hôpitaux. Dans un second temps, le

module de génération de contacts pourrait être étendu pour être capable de recréer des contacts réalistes à partir du seul emploi du temps du personnel hospitalier et des patients. A l'inverse, l'une des limites actuelles du modèle est sa construction simplifiée du réseau de contact simulé. Comme on l'a vu, le réseau simulé actuel est suffisant pour simuler la dissémination des pathogènes.

Par ailleurs, CTCmodeler dans sa version actuelle ne modélise la dissémination des pathogènes nosocomiaux que par l'intermédiaire des contacts interindividuels. Les données d'acquisition via l'environnement, ainsi que la prise en compte des transferts horizontaux de gènes et la possibilité de mutations spontanées, ne sont pas encore prises en charge par le programme. C'est un aspect crucial à développer pour prendre en compte l'ensemble des voies d'acquisition de la multi-résistance dans un hôpital. Ainsi, une BMR tel qu'EC-BLSE n'est pas modélisable actuellement dans CTCmodeler. De manière plus générale, le programme actuel ne tient pas compte des interactions de compétition ou de synergie entre pathogènes pour infecter ou coloniser un individu. Ces éléments seront à inclure dans le futur si nous souhaitons rendre CTCmodeler généralisable à un ensemble de pathogènes différents, qu'ils soient bactériens ou viraux.

D'autre part, le programme ne tient compte que des informations phénotypiques. Les données de séquençage et les informations génotypiques des souches seront à intégrer dans CTCmodeler.

Actuellement, CTCmodeler ne tient compte que des individus présents dans l'hôpital. L'introduction des visiteurs dans le programme pourrait être une étape à intégrer dans l'avenir. Dans ce cas, les données de contact entre visiteurs, patients et personnels devront également être renseignées.

Enfin, le programme n'inclut pour le moment qu'une mesure de contrôle : le *cohorting*. Plusieurs autres mesures de contrôle et de prévention pourront être implémentées à l'avenir comme la mise en place de mesures de précaution de contact ou encore un plan de gestion de l'utilisation des antibiotiques. Ainsi, une plus large gamme de stratégies pour le contrôle des IAS pourra être explorée ; dans ce but, il pourra également s'avérer utile d'ajouter au programme un module d'évaluation coût-efficacité.

6.4 Conclusion

Au cours de cette thèse, nous avons vu que les interactions individuelles à l'hôpital jouent un rôle fondamental dans la dissémination des BMR. L'étude de la dynamique des contacts à l'échelle hospitalière est indispensable en modélisation mathématique des BMR hospitaliers. De plus, les modèles actuels tiennent de plus en plus compte de l'hétérogénéité des contacts pour élaborer des modèles de plus en plus réalistes. Tout au long de ce manuscrit, nous avons vu comment la modélisation mathématique et informatique des réseaux de contact à haute résolution peut être un outil d'application concret pour la prise de décision en santé publique. Cette thèse ouvre la voie à l'utilisation des capteurs de proximité dans un but non seulement scientifique mais aussi médical pour comprendre et anticiper l'expansion des BMR à l'échelle d'un établissement de soins.

Annexes

Tableau S1. Moyenne et écart type (ET) du nombre journalier d'IP distinctes et de la durée cumulée d'IP journalière en minutes parmi les patients.

		Fréquence moyenne des IP (ET)	Durée (minutes) moyenne d'IP (ET)
Service	M1	12.74 (4.56)	32.58 (18.68)
	M2	10.93 (5.04)	30.27 (20.12)
	S0	12.9 (7.34)	20.9 (19.02)
	S1	11.14 (5.9)	32.26 (19.95)
	S2	8.58 (5.13)	47.16 (33.67)
Hospitalisation	Neurologie	11.85 (4.94)	31.36 (19.08)
	Orthopédie	10.73 (5.46)	26.11 (19.29)
	Nutrition	12.89 (7.59)	22.56 (21.71)
	Post-opération	14.71 (9.16)	34.53 (16.39)
	Gériatrie	8.62 (5.16)	47.19 (33.92)

Tableau S2. Moyenne et écart type (ET) du nombre journalier d'IP distinctes et de la durée cumulée d'IP journalière en minutes parmi le personnel hospitalier.

		Fréquence moyenne des IP (ET)	Durée (minutes) moyenne d'IP (ET)
Personnel hospitalier	Brancardier	24.58 (13.4)	8.96 (4.41)
	Médecin	21.32 (7.02)	13.2 (6.76)
	Infirmier	14.29 (5.29)	14.94 (8.28)
	Rééducation	15.03 (6.04)	11.6 (9.62)
	ASH	12 (6.22)	15.71 (9.52)
	Logistique	7.23 (3.86)	8.07 (9.43)
Service	M1	15.34 (6.07)	14.7 (9.64)
	M2	16.81 (6.81)	17.21 (6.13)
	S0	14.6 (3.31)	15.1 (7.54)
	S1	14.91 (4.47)	12.84 (3.72)
	S2	10.98 (3.97)	18.8 (11.85)
	Service transversal	12.73 (7.18)	11.67 (15.57)

Tableau S3. Analyse de sensibilité du modèle linéaire généralisé à effet mixte avec différents seuils (moyenne, moyenne + 1 écart type (ET), moyenne + 2 ET et moyenne + 3 ET). Facteurs associés à une fréquence d'IP distinctes journalières importante et à une longue durée cumulée d'IP journalière parmi le personnel hospitalier ou les patients. Ces résultats proviennent du modèle mixte à intercept aléatoire service-spécifique qui tient compte de la variation intra- et inter-service

	Facteur	niveau	OR	IC 95%	P
Forte fréquence d'IP distinctes parmi le personnel soignant (seuil = moyenne)	Catégorie (réf : Infirmier)	ASH	0.40	(0.32 - 0.50) ***	9,00E-39
		Brancardier	4.54	(2.85 - 7.22) ***	
		Logistique	0.23	(0.15 - 0.37) ***	
		Médecin	1.32	(0.66 - 2.64)	
		Rééducation	0.81	(0.66 - 1.00)	
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	0.91	(0.75 - 1.10)	1.20E-08
		Mardi	0.94	(0.77 - 1.15)	
		Jeudi	1.15	(0.94 - 1.41)	
		Vendredi	1.00	(0.82 - 1.22)	
		Samedi	0.83	(0.66 - 1.05)	
		Dimanche	0.53	(0.42 - 0.67) ***	
Forte durée cumulée d'IP parmi le personnel soignant (seuil = moyenne)	Catégorie (réf : Infirmier)	ASH	1.25	(1.01 - 1.54) *	1.40E-06
		Brancardier	0.60	(0.33 - 1.10)	
		Logistique	0.59	(0.33 - 1.05)	
		Médecin	0.20	(0.06 - 0.68) **	
		Rééducation	0.52	(0.38 - 0.71) ***	
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.03	(0.82 - 1.30)	0.4
		Mardi	1.09	(0.85 - 1.38)	
		Jeudi	1.18	(0.92 - 1.50)	
		Vendredi	1.15	(0.91 - 1.45)	
		Samedi	1.07	(0.81 - 1.40)	
		Dimanche	1.32	(1.02 - 1.71) *	
Forte fréquence d'IP distinctes parmi les patients (seuil = moyenne)	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Gériatrie	5.62	(0.78 - 40.48)	0.012
		Neurologie	0.86	(0.68 - 1.08)	
		Nutrition	0.74	(0.57 - 0.95) *	
		Post-opération	0.92	(0.69 - 1.22)	
	Age (réf: [50,60))	[18,30)	1.75	(1.22 - 2.50) **	0.00043
		[30,40)	1.25	(1.04 - 1.51) *	
		[40,50)	0.91	(0.77 - 1.07)	

		[60,70)	1.09	(0.92 - 1.28)	
		[70+]	1.25	(1.03 - 1.52) *	
Forte durée cumulée d'IP parmi les patients (seuil = moyenne)	Genre (réf: Femme)	Homme	0.76	(0.68 - 0.85) ***	1.80E-06
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.07	(0.89 - 1.27)	9,00E-164
		Mardi	0.71	(0.59 - 0.86) ***	
		Jeudi	1.08	(0.90 - 1.29)	
		Vendredi	1.67	(0.98 - 1.39)	
		Samedi	0.20	(0.16 - 0.25) ***	
		Dimanche	0.15	(0.12 - 0.19) ***	
Forte fréquence d'IP distinctes parmi le personnel soignant (seuil = moyenne + 1 et)	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Gériatrie	1.20	(0.59 - 2.46)	0.0079
		Neurologie	1.42	(1.13 - 1.78) **	
		Nutrition	0.69	(0.45 - 1.07)	
		Post-opération	1.06	(0.81 - 1.38)	
	Age (réf: [50,60))	[18,30)	0.70	(0.48 - 1.01)	2.60E-07
		[30,40)	0.97	(0.80 - 1.17)	
		[40,50)	1.13	(0.95 - 1.33)	
		[60,70)	1.00	(0.84 - 1.20)	
		[70+]	0.58	(0.47 - 0.71) ***	
	Genre (réf: Femme)	Homme	1.07	(0.96 - 1.20)	0.2
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.13	(0.93 - 1.37)	4.20E-33
		Mardi	1.16	(0.95 - 1.41)	
		Jeudi	1.15	(0.94 - 1.40)	
		Vendredi	1.20	(0.98 - 1.45)	
		Samedi	1.98	(1.63 - 2.41) ***	
		Dimanche	2.59	(2.14 - 3.13) ***	
Forte fréquence d'IP distinctes parmi le personnel soignant (seuil = moyenne + 1 et)	Catégorie (réf: Infirmier)	ASH	0.63	(0.46 - 0.88) **	1.10E-32
		Brancardier	10.81	(7.15 - 16.36) ***	
		Logistique	0.51	(0.25 - 1.03)	
		Médecin	2.99	(1.47 - 6.09) **	
		Rééducation	1.24	(0.92 - 1.68)	
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	0.86	(0.66 - 1.13)	2.30E-17
		Mardi	1.00	(0.75 - 1.32)	

Forte durée cumulée d'IP parmi le personnel soignant (seuil = moyenne + 1 et)	Catégorie (réf : Infirmier)	Jeudi	1.38	(1.06 - 1.82) *	5.50E-05
		Vendredi	1.35	(1.04 - 1.75) *	
		Samedi	0.65	(0.45 - 0.93) *	
		Dimanche	0.25	(0.16 - 0.40) ***	
		ASH	1.07	(0.80 - 1.42)	
		Brancardier	0.43	(0.16 - 1.20)	
		Logistique	0.81	(0.38 - 1.72)	
		Médecin	0.00	(0.00 - 1.3e+46)	
		Rééducation	0.37	(0.22 - 0.63) ***	
		Lundi	1.06	(0.77 - 1.46)	
Forte fréquence d'IP distinctes parmi les patients (seuil = moyenne + 1 et)	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Mardi	1.04	(0.75 - 1.46)	0.00075
		Jeudi	0.87	(0.61 - 1.24)	
		Vendredi	1.14	(0.83 - 1.57)	
		Samedi	1.03	(0.71 - 1.5)	
		Dimanche	1.88	(1.35 - 2.61) ***	
	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Gériatrie	0.65	(0.22 - 1.95)	
		Neurologie	0.87	(0.61 - 1.25)	
		Nutrition	0.64	(0.46 - 0.88) **	
		Post-opération	1.77	(1.15 - 2.73) **	
		[18,30)	2.27	(1.41 - 3.66) ***	
		[30,40)	1.70	(1.29 - 2.21) ***	
		[40,50)	1.08	(0.83 - 1.39)	
		[60,70)	1.30	(1.02 - 1.66) *	
		[70+]	0.80	(0.58 - 1.09)	
		Genre (réf: Femme)	Homme	0.86	(0.73 - 1.02) .
Forte durée cumulée d'IP parmi les patients (seuil = moyenne + 1 et)	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Lundi	0.82	(0.62 - 1.08)	1.10E-66
		Mardi	0.74	(0.56 - 0.98) *	
		Jeudi	1.47	(1.14 - 1.90) **	
		Vendredi	1.52	(1.19 - 1.96) ***	
		Samedi	0.11	(0.06 - 0.19) ***	
		Dimanche	0.16	(0.10 - 0.26) ***	
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Gériatrie	2.75	(0.87 - 8.75)	
		Neurologie	1.31	(0.96 - 1.80)	
	Forte durée cumulée d'IP parmi les patients (seuil = moyenne + 1 et)	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Gériatrie	2.75	0.15
			Neurologie	1.31	

		Nutrition	0.64	(0.19 - 2.15)	
		Post-opération	0.91	(0.62 - 1.33)	
		[18,30)	1.04	(0.62 - 1.75)	8.70E-10
		[30,40)	1.27	(0.97 - 1.66) .	
	Age (réf: [50,60))	[40,50)	1.18	(0.93 - 1.51)	
		[60,70)	1.42	(1.10 - 1.82) **	
		[70+]	0.41	(0.29 - 0.60) ***	
	Genre (réf: Femme)	Homme	1.31	(1.12 - 1.54) ***	0.00083
		Lundi	0.92	(0.68 - 1.26)	1.30E-33
		Mardi	1.17	(0.87 - 1.58)	
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Jeudi	1.09	(0.81 - 1.49)	
		Vendredi	1.11	(0.82 - 1.50)	
		Samedi	2.01	(1.52 - 2.7) ***	
		Dimanche	3.39	(2.60 - 4.41) ***	
Forte fréquence d'IP distinctes parmi le personnel soignant (seuil = moyenne + 2 et)		ASH	0.59	(0.23 - 1.23)	3.80E-29
		Brancardier	20.70	(11.76 - 36.44) ***	
		Logistique	0.55	(0.13 - 2.38)	
		Médecin	8.74	(3.75 - 20.37) ***	
		Rééducation	1.21	(0.66 - 2.21)	
		Lundi	1.46	(0.84 - 2.54)	1,00E-15
		Mardi	0.74	(0.38 - 1.44)	
		Jeudi	2.30	(1.33 - 3.97) **	
		Vendredi	3.21	(1.92 - 5.35) ***	
		Samedi	0.30	(0.08 - 1.00)	
		Dimanche	0.09	(0.01 - 0.65) *	
Forte durée cumulée d'IP parmi le personnel soignant (seuil = moyenne + 2 et)		ASH	0.95	(0.62 - 1.45)	2.80E-06
		Brancardier	0.18	(0.02 - 1.33)	
		Logistique	1.02	(0.43 - 2.44)	
		Médecin	0.00	(0.00 - Inf)	
		Rééducation	0.09	(0.02 - 0.35) ***	
		Lundi	0.83	(0.51 - 1.35)	0.00063
		Mardi	1.07	(0.66 - 1.74)	
		Jeudi	0.93	(0.56 - 1.54)	

		Vendredi	1.12	(0.71 - 1.79)	
		Samedi	1.33	(0.80 - 2.21)	
		Dimanche	2.24	(1.44 - 3.49) ***	
		Gériatrie	0.65	(0.29 - 1.47)	0.047
Forte fréquence d'IP distinctes parmi les patients (seuil = moyenne + 2 et)	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Neurologie	1.02	(0.63 - 1.63)	
		Nutrition	1.24	(0.72 - 2.13)	
		Post-opération	2.33	(1.27 - 4.25) **	
		[18,30)	2.10	(1.04 - 4.25) *	0.074
	Age (réf: [50,60))	[30,40)	1.37	(0.88 - 2.14)	
		[40,50)	0.88	(0.57 - 1.35)	
		[60,70)	1.00	(0.65 - 1.54)	
		[70+]	0.68	(0.39 - 1.19)	
		Genre (réf: Femme)	Homme	0.86	(0.64 - 1.15) 0.31
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.22	(0.69 - 2.13)	2,00E-39
		Mardi	1.09	(0.61 - 1.94)	
		Jeudi	3.28	(2.02 - 5.31) ***	
		Vendredi	3.14	(1.94 - 5.08) ***	
		Samedi	0.00	(0.00 - Inf)	
		Dimanche	0.04	(0.01 - 0.31) **	
		Gériatrie	9.35	(1.54 - 56.67) *	0.065
Forte durée cumulée d'IP parmi les patients (seuil = moyenne + 2 et)	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Neurologie	0.89	(0.51 - 1.55)	
		Nutrition	0.25	(0.04 - 1.57)	
		Post-opération	0.82	(0.41 - 1.60)	
		[18,30)	0.81	(0.28 - 2.30)	6.30E-08
	Age (réf: [50,60))	[30,40)	2.12	(1.44 - 3.12) ***	
		[40,50)	1.16	(0.78 - 1.74)	
		[60,70)	1.57	(1.07 - 2.29) *	
		[70+]	0.38	(0.21 - 0.69) **	
		Genre (réf: Femme)	Homme	1.47	(1.14 - 1.88) ** 0.0026
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.09	(0.65 - 1.85)	3.70E-15
		Mardi	1.66	(1.02 - 2.70) *	
		Jeudi	1.10	(0.65 - 1.88)	

		Vendredi	1.28	(0.77 - 2.13)	
		Samedi	2.57	(1.62 - 4.08) ***	
		Dimanche	3.96	(2.56 - 6.11) ***	
Forte fréquence d'IP distinctes parmi le personnel soignant (seuil = moyenne + 3 et)	Catégorie (réf : Infirmier)	ASH	0.48	(0.15 - 1.58)	6,00E-12
		Brancardier	21.14	(9.41 - 47.49) ***	
		Logistique	1.55	(0.33 - 7.19)	
		Médecin	5.22	(1.44 - 18.89) *	
		Rééducation	1.70	(0.74 - 3.91)	
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.44	(0.51 - 4.03)	4.80E-14
		Mardi	1.39	(0.47 - 4.08)	
		Jeudi	3.48	(1.35 - 8.95) **	
		Vendredi	7.88	(3.29 - 18.90) ***	
		Samedi	0.38	(0.04 - 3.21)	
		Dimanche	0.00	(0.00 - Inf)	
Forte durée cumulée d'IP parmi le personnel soignant (seuil = moyenne + 3 et)	Catégorie (réf : Infirmier)	ASH	1.06	(0.55 - 2.03)	0.002
		Brancardier	0.00	(0.00 - Inf)	
		Logistique	1.94	(0.72 - 5.17)	
		Médecin	0.00	(0.00 - Inf)	
		Rééducation	0.10	(0.01 - 0.75) *	
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.96	(0.88 - 4.37)	0.00037
		Mardi	1.42	(0.58 - 3.46)	
		Jeudi	0.94	(0.35 - 2.56)	
		Vendredi	2.27	(1.02 - 5.03) *	
		Samedi	2.49	(1.05 - 5.91) *	
		Dimanche	4.48	(2.06 - 9.70) ***	
Forte fréquence d'IP distinctes parmi les patients (seuil = moyenne + 3 et)	Hospitalisation (Orthopédie)	Gériatrie	0.85	(0.19 - 3.79)	0.0031
		Neurologie	2.05	(0.95 - 4.41)	
		Nutrition	1.35	(0.60 - 3.04)	
		Post-opération	5.01	(2.17 - 11.58) ***	
	Age (réf: [50,60))	[18,30)	1.95	(0.69 - 5.50)	0.88
		[30,40)	1.02	(0.50 - 2.07)	
		[40,50)	1.00	(0.56 - 1.79)	
		[60,70)	1.08	(0.57 - 2.02)	
		[70+]	1.24	(0.61 - 2.50)	

Forte durée cumulée d'IP parmi les patients (seuil = moyenne + 3 et)	Genre (réf: Femme)	Homme	0.98	(0.64 - 1.50)	0.93
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.26	(0.43 - 3.65)	2.50E-36
		Mardi	0.49	(0.12 - 1.99)	
		Jeudi	5.36	(2.22 - 12.96) ***	
		Vendredi	10.52	(4.51 - 24.54) ***	
		Samedi	0.00	(0.00 - Inf)	
		Dimanche	0.00	(0.00 - Inf)	
	Hospitalisation Orthopédie)	Gériatrie	7.12	(0.48 - 106.35)	0.014
		Neurologie	0.34	(0.09 - 1.15)	
		Nutrition	0.00	(0.00 - 5.53e+55)	
		Post-opération	0.62	(0.13 - 2.96)	
	Age (réf: [50,60))	[18,30)	0.85	(0.11 - 6.43)	2.40E-06
		[30,40)	3.19	(1.74 - 5.84) ***	
		[40,50)	0.72	(0.31 - 1.63)	
		[60,70)	1.79	(0.98 - 3.26)	
		[70+]	0.31	(0.11 - 0.82) *	
	Genre (réf: Femme)	Homme	1.50	(0.99 - 2.28)	0.058
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	2.13	(0.79 - 5.68)	2,00E-06
		Mardi	1.99	(0.73 - 5.39)	
		Jeudi	1.78	(0.65 - 4.91)	
		Vendredi	2.32	(0.88 - 6.12)	
		Samedi	4.72	(1.92 - 11.60) ***	
		Dimanche	6.46	(2.69 - 15.46) ***	

*Note: Niveau observé pour un test de Wald: * <0.05, ** <0.01, *** <0.001. OR: odds ratio.*

Tableau S4. Facteurs associés à la forte fréquence d'IP distinctes journalières et à la forte durée cumulée d'IP journalière avec les infirmiers, les médecins, le personnel de rééducation ou les brancardiers parmi les patients. Ces résultats proviennent du modèle mixte à intercept aléatoire service-spécifique qui tient compte de la variation intra- et inter-service.

	Facteur	niveau	OR	IC 95%	P
forte fréquence d'IP distinctes avec les infirmiers	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Gériatrie	3.03	(0.77 - 11.87)	1.50E-11
		Neurologie	2.37	(1.64 - 3.44) ***	
		Nutrition	0.74	(0.50 - 1.08)	
		Post-opération	4.18	(2.75 - 6.36) ***	
	Age (réf: [50,60))	[18,30)	0.96	(0.54 - 1.71)	4.20E-10
		[30,40)	0.75	(0.58 - 0.98) *	
		[40,50)	1.25	(1.02 - 1.53) *	
		[60,70)	0.99	(0.79 - 1.24)	
		[70+]	2.00	(1.58 - 2.53) ***	
	Genre (réf: Femme)	Homme	0.84	(0.73 - 0.97) *	0.019
		Lundi	1.05	(0.85 - 1.30)	
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Mardi	0.50	(0.40 - 0.64) ***	1.90E-77
		Jeudi	0.62	(0.49 - 0.78) ***	
		Vendredi	0.94	(0.76 - 1.16)	
		Samedi	0.16	(0.11 - 0.22) ***	
		Dimanche	0.16	(0.12 - 0.22) ***	
forte durée cumulée d'IP avec les infirmiers	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Gériatrie	14.42	(3.33 - 62.48) ***	2,00E-12
		Neurologie	3.42	(1.83 - 6.40) ***	
		Nutrition	5.64	(2.55 - 12.45) ***	
		Post-opération	6.46	(3.43 - 12.16) ***	
	Age (réf: [50,60))	[18,30)	0.08	(0.01 - 0.60) *	1.30E-22
		[30,40)	0.02	(0.002 - 0.11) ***	
		[40,50)	1.12	(0.83 - 1.52)	
		[60,70)	0.53	(0.36 - 0.78) **	
		[70+]	0.53	(0.34 - 0.80) **	
	Genre (réf: Femme)	Homme	0.78	(0.62 - 0.97) *	0.029
	Jour de la semaine	Lundi	1.27	(0.89 - 1.84)	0.029

forte fréquence d'IP distinctes avec les médecins	(réf: Mercredi)	Mardi	1.19	(0.82 - 1.74)	
		Jeudi	0.96	(0.64 - 1.42)	
		Vendredi	0.98	(0.66 - 1.45)	
		Samedi	0.94	(0.63 - 1.41)	
		Dimanche	1.61	(1.13 - 2.30) **	
	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Gériatrie	2.05	(0.75 - 5.62)	0.045
		Neurologie	1.18	(0.89 - 1.56)	
		Nutrition	0.63	(0.43 - 0.91) *	
		Post-opération	1.12	(0.80 - 1.55)	
	Age (réf: [50,60))	[18,30)	1.26	(0.81 - 1.97)	0.00068
		[30,40)	0.97	(0.72 - 1.30)	
		[40,50)	1.14	(0.88 - 1.48)	
		[60,70)	1.27	(0.97 - 1.65)	
		[70+]	1.82	(1.39 - 2.39) ***	
	Genre (réf: Femme)	Homme	0.73	(0.62 - 0.86) ***	0.00012
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.91	(1.47 - 2.47) ***	2.90E-71
		Mardi	1.28	(0.97 - 1.68)	
		Jeudi	2.12	(1.63 - 2.74) ***	
		Vendredi	1.92	(1.49 - 2.49) ***	
		Samedi	0.31	(0.21 - 0.46) ***	
		Dimanche	0.20	(0.13 - 0.31) ***	
forte durée cumulée d'IP avec les médecins	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Gériatrie	0.60	(0.07 - 4.74)	0.42
		Neurologie	1.78	(0.75 - 4.20)	
		Nutrition	0.78	(0.24 - 2.53)	
		Post-opération	1.78	(0.79 - 3.98)	
	Age (réf: [50,60))	[18,30)	0.51	(0.06 - 3.93)	2.60E-05
		[30,40)	0.31	(0.07 - 1.34)	
		[40,50)	2.05	(1.04 - 4.03) *	
		[60,70)	0.95	(0.36 - 2.47)	
		[70+]	4.48	(2.16 - 9.27) ***	
	Genre (réf: Femme)	Homme	1.36	(0.79 - 2.34)	0.28

forte fréquence d'IP distinctes avec le personnel de rééducation	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	0.78	(0.28 - 2.14)	2.40E-05
		Mardi	1.09	(0.42 - 2.82)	
		Jeudi	1.74	(0.73 - 4.21)	
		Vendredi	3.12	(1.41 - 6.89) **	
		Samedi	0.61	(0.20 - 1.84)	
		Dimanche	0.33	(0.09 - 1.24)	
	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Gériatrie	0.49	(0.35 - 0.67) ***	2.80E-06
		Neurologie	0.72	(0.59 - 0.89) **	
		Nutrition	1.19	(0.93 - 1.53)	
		Post-opération	0.37	(0.23 - 0.59) ***	
	Age (réf: [50,60))	[18,30)	1.42	(0.92 - 2.19)	0.0052
		[30,40)	1.22	(0.95 - 1.55)	
		[40,50)	0.77	(0.60 - 0.98) *	
		[60,70)	1.05	(0.83 - 1.31)	
		[70+]	0.81	(0.62 - 1.06)	
	Genre (réf: Femme)	Homme	0.82	(0.71 - 0.96) *	0.015
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.20	(0.94 - 1.52)	1.40E-140
		Mardi	1.19	(0.93 - 1.52)	
		Jeudi	1.37	(1.07 - 1.74) *	
		Vendredi	1.75	(1.39 - 2.20) ***	
		Samedi	0.00	(0.00 - 4.63e+67)	
		Dimanche	0.00	(0.00 - 2.79e+59)	
	Hospitalisation (réf: Orthopédie)	Gériatrie	1.35	(0.83 - 2.19)	7,00E-04
		Neurologie	0.72	(0.51 - 1.02)	
		Nutrition	1.64	(1.09 - 2.45) *	
		Post-opération	0.82	(0.45 - 1.50)	
forte durée cumulée d'IP avec le personnel de rééducation	Age (réf: [50,60))	[18,30)	0.38	(0.14 - 1.05)	0.01
		[30,40)	0.58	(0.37 - 0.90) *	
		[40,50)	0.58	(0.40 - 0.86) **	
		[60,70)	0.61	(0.42 - 0.89) *	
		[70+]	0.65	(0.42 - 1.01)	
	Genre	Homme	1.10	(0.87 - 1.39)	0.44

		(réf: Femme)			
forte fréquence d'IP distinctes avec les brancardiers	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.63	(1.12 - 2.38) *	1.80E-47
		Mardi	1.43	(0.96 - 2.11)	
		Jeudi	1.47	(1.00 - 2.17)	
		Vendredi	1.83	(1.26 - 2.66) **	
		Samedi	0.00	(0.00 - 7.57e+146)	
		Dimanche	0.00	(0.00 - 4.31e+88)	
	Hospitalisation Orthopédie)	Gériatrie	0.33	(0.16 - 0.68) **	3.10E-10
		Neurologie	0.70	(0.54 - 0.92) **	
		Nutrition	0.58	(0.43 - 0.78) ***	
		Post-opération	0.37	(0.26 - 0.52) ***	
forte durée cumulée d'IP avec les brancardiers	Age (réf: [50,60))	[18,30)	0.94	(0.62 - 1.40)	0.71
		[30,40)	1.18	(0.95 - 1.46)	
		[40,50)	1.07	(0.88 - 1.29)	
		[60,70)	1.01	(0.83 - 1.23)	
		[70+]	1.03	(0.82 - 1.29)	
	Genre (réf: Femme)	Homme	0.78	(0.69 - 0.89) ***	0.00026
	Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	1.09	(0.90 - 1.32)	1.60E-265
		Mardi	1.06	(0.87 - 1.29)	
		Jeudi	1.11	(0.91 - 1.35)	
		Vendredi	1.28	(1.05 - 1.55) *	
		Samedi	0.00	(0.00 - 4.11e+39)	
		Dimanche	0.00	(0.00 - 0.94) *	
forte durée cumulée d'IP avec les brancardiers	Hospitalisation Orthopédie)	Gériatrie	0.30	(0.18 - 0.49) ***	0.009
		Neurologie	0.82	(0.59 - 1.13)	
		Nutrition	1.13	(0.76 - 1.66)	
		Post-opération	0.79	(0.43 - 1.46)	
	Age (réf: [50,60))	[18,30)	0.63	(0.25 - 1.60)	0.008
		[30,40)	1.12	(0.73 - 1.70)	
		[40,50)	1.62	(1.15 - 2.30) **	
		[60,70)	1.09	(0.74 - 1.59)	
		[70+]	1.70	(1.16 - 2.50) **	

Genre (réf: Femme)	Homme	0.62	(0.48 - 0.79) ***	0.00013
Jour de la semaine (réf: Mercredi)	Lundi	0.92	(0.62 - 1.38)	9.20E-49
	Mardi	1.11	(0.75 - 1.64)	
	Jeudi	1.27	(0.87 - 1.85)	
	Vendredi	1.9	(1.34 - 2.70) ***	
	Samedi	0.00	(0.00 - Inf)	
	Dimanche	0.00	(0.00 - Inf)	

*Note: Niveau observé pour un test de Wald: * <0.05, ** <0.01, *** <0.001. OR: odds ratio.*

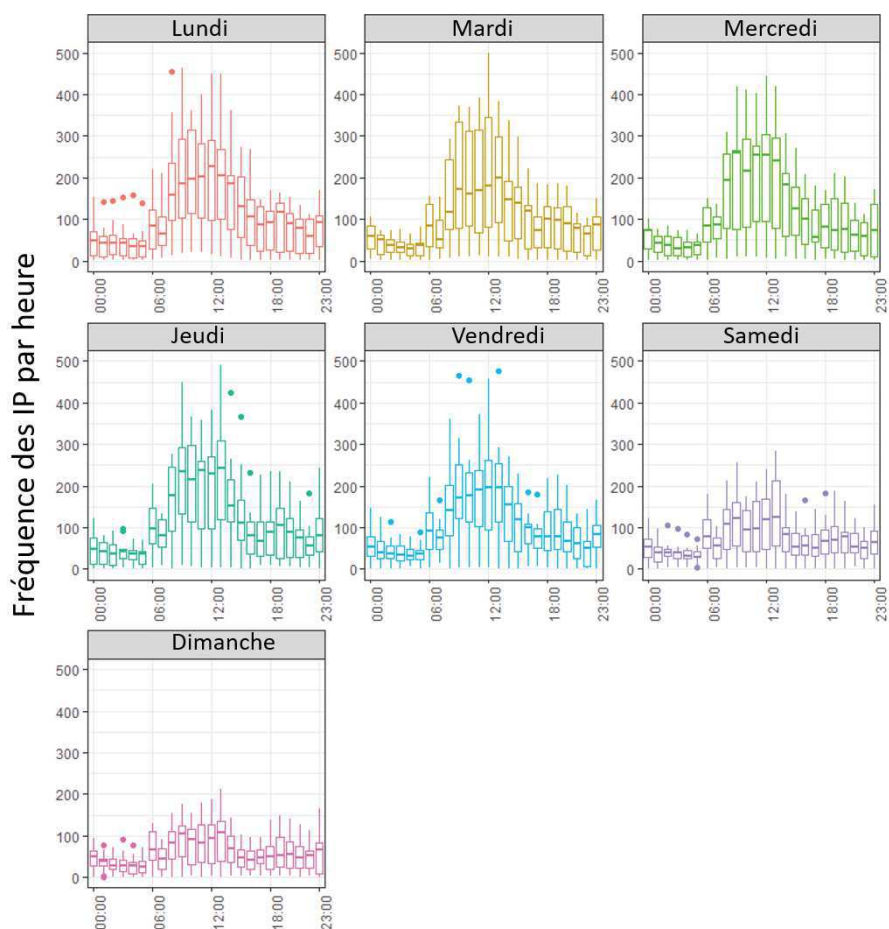


Figure S1. Evolution temporelle des IP sur 24 heures pour chaque jour de la semaine Durant toute la période d'étude. Boite à moustache de la distribution des IP par heure.

Tableau S5. Liste des 28 antibiotiques utilisés dans l'identification des souches d'entérobactéries.

abréviation	signification	classe
AMX	amoxiciline	aminopeniciline
AMC	amoxiciline + acide clavulanique	aminopeniciline + inhibiteur de betalactamase
TIC	ticarciline	carboxypeniciline
TCC	ticarciline + acide clavulanique	carboxypeniciline + inhibiteur de betalactamase
PIP	pipéraciline	uréidopeniciline
TZP	pipéraciline + tazobactam	uréidopeniciline + inhibiteur de betalactamase
CF	céfalogtine	céphalosporine 1
FOX	céfoxitine	céphamycine
MA	céfamandol	céphalosporine 2
MOX	latamoxef	céphalosporine 3
CTX	céfotaxime	céphalosporine 3
CAZ	ceftazidine	céphalosporine 3
FEP	céfépime	céphalosporine 4
CFS	cefsulodine	céphalosporine 3
ATM	aztréonam	monobactame
IPM	imipénème	carbapénème
ETP	ertapénème	carbapénème
K	kanamycine	aminoglycoside
GM	gentamycine	aminoglycoside
TM	tobramycine	aminoglycoside
NET	netromicine	aminoglycoside
AN	amikacine	aminoglycoside
NA	acide nalidixique	fluoroquinolone
OFX	ofloxacin	fluoroquinolone
LVX	levofloxacin	fluoroquinolone
CIP	ciprofloxacine	fluoroquinolone
SXT	Co-trimoxazole = Triméthoprime + Sulfaméthoxazol	sulfamide
TE	tetracycline	cycline
FOS	Fosfomycine	

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Measuring dynamic social contacts in a rehabilitation hospital: effect of wards, patient and staff characteristics

Audrey Duval¹, Thomas Obadia^{2,3}, Lucie Martinet⁴, Pierre-Yves Boëlle⁵, Eric Fleury⁶, Didier Guillemot^{7,8,9}, Lulla Opatowski¹, Laura Temime^{10,11} & I-Bird study group*

Understanding transmission routes of hospital-acquired infections (HAI) is key to improve their control. In this context, describing and analyzing dynamic inter-individual contact patterns in hospitals is essential. In this study, we used wearable sensors to detect Close Proximity Interactions (CPIs) among patients and hospital staff in a 200-bed long-term care facility over 4 months. First, the dynamic CPI data was described in terms of contact frequency and duration per individual status or activity and per ward. Second, we investigated the individual factors associated with high contact frequency or duration using generalized linear mixed-effect models to account for inter-ward heterogeneity. Hospital porters and physicians had the highest daily number of distinct contacts, making them more likely to disseminate HAI among individuals. Conversely, contact duration was highest between patients, with potential implications in terms of HAI acquisition risk. Contact patterns differed among hospital wards, reflecting varying care patterns depending on reason for hospitalization, with more frequent contacts in neurologic wards and fewer, longer contacts in geriatric wards. This study is the first to report proximity-sensing data informing on inter-individual contacts in long-term care settings. Our results should help better understand HAI spread, parameterize future mathematical models, and propose efficient control strategies.

Each year, hundreds of millions of patients worldwide are affected by healthcare-associated infections (HAI), resulting in increased morbidity, mortality and costs¹. This makes controlling the spread of HAI in hospitals a major public health issue. In order to control this spread, a better understanding of the routes of pathogen transmission within hospitals is required. This entails in particular a detailed description of the characteristics of inter-individual contact networks, in order to identify potential super-spreaders among healthcare workers and to propose preventive strategies and control measures against epidemic spread through the use of mathematical modelling approaches².

Over the last decade, several studies have described contact patterns within human populations, most of which were based on self-reported approaches such as activity diaries^{3,4}. However, this data has been shown to be biased⁵; one of the main issues being the lack of resolution, leading notably to under-reporting of short

¹Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), Inserm, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France. ²Institut Pasteur – Bioinformatics and Biostatistics Hub – C3BI, USR 3756 IP CNRS, Paris, France. ³Malaria Parasites & Hosts Unit, Department of Parasites & Insect Vectors, Institut Pasteur, Paris, France. ⁴ENS de Lyon, DANTE/INRIA, LIP UMR CNRS 5668 Université de Lyon, Lyon, France. ⁵Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Paris, France. ⁶ENS de Lyon, Université de Lyon, Laboratoire de l'Informatique du Parallélisme (UMR CNRS 5668 - ENS de Lyon-UCB Lyon 1), IXXI Rhône Alpes Complex Systems Institute, Lyon, France. ⁷INSERM 1181 Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), Institut Pasteur, B2PHI, Paris, France. ⁸Université de Versailles Saint-Quentin, UMR 1181, B2PHI, Montigny-Le-Bretonneux, France. ⁹AP-HP, Raymond-Poincaré Hospital, Garche, France. ¹⁰Laboratoire MESuRS, Conservatoire national des Arts et Métiers, Paris, France. ¹¹Unité PACRI, Institut Pasteur, Conservatoire national des Arts et Métiers, Paris, France. Didier Guillemot, Lulla Opatowski and Laura Temime contributed Equally to this work. *A comprehensive list of consortium members appears at the end of the paper. Correspondence and requests for materials should be addressed to L.O. (email: lulla.opatowski@pasteur.fr)

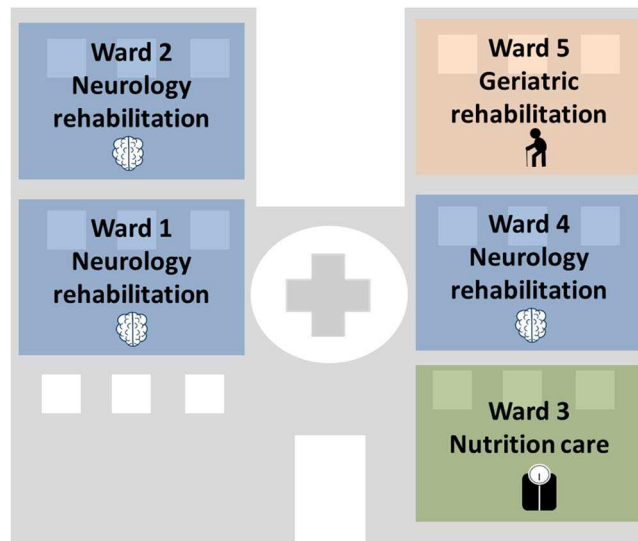


Figure 1. Organization of the Berck-sur-Mer hospital. The hospital is composed of five wards: 3 wards specialized in neurologic rehabilitation, 1 ward in geriatric rehabilitation and 1 ward in nutrition care.

contacts which are very frequent in the hospital context. More recently, electronic wireless devices started being used to record close-proximity interactions (CPIs), notably in schools or hospitals^{5–17}, providing accurate and detailed data on social interactions in these settings. To this date, hospital CPIs have mostly been recorded at the ward level, over short time periods; in order to fully understand the risk of HAI spread at the hospital level, the impact of different ward characteristics on contact networks, as well as inter-individual interactions across wards also need to be taken into account. In addition, most of previously published hospital CPI data was collected in acute-care settings. However, long-term care facilities (LTCF) have been shown to play a major part in the global spread of HAI, due notably to long patient lengths of stay^{18,19}.

Here, we report data collected using Radio-Frequency Identification Devices (RFID) as wearable sensors to measure proximities with a high spatio-temporal resolution in a 200-bed LTCF, over a 4-month period. The objectives of this study are twofold. First, to provide a dynamic description of inter-individual contacts in different individual categories (patients and healthcare workers) and wards in the LTCF setting. Second, to identify factors associated with high contact levels in either patients or staff in order to inform future control programs in LTCF settings.

Results

Description of the population and study setting. I-Bird (Individual-Based Investigation of Resistance Dissemination) is a longitudinal study conducted in a 200-bed long-term and rehabilitation hospital in Berck-sur-Mer, France. The hospital is subdivided in 5 units corresponding to medical specialties (neurologic rehabilitation, obesity care and geriatric rehabilitation), mentioned as ward 1 (W1), ward 2 (W2), ward 3 (W3), ward 4 (W4) and ward 5 (W5) (Fig. 1). The study was conducted between May 1 and November 1, 2009, with the first two months serving as a pilot phase. The analyses presented here are restricted to the last 4 months of the study (July–October). On average, 136 patients and 174 hospital staff were present weekly over this time period. Hospital specificities included a long patient stay duration (seven weeks on average) and patient activities such as hair salon, cultural and artistic activities, reeducation care and balneotherapy with sea water.

In this paper, hospital staff was categorized in six groups: healthcare workers (HCW), including nurses, auxiliary nurses, nurse managers and nurse interns; reeducation staff, including physiotherapists and occupational therapists, ancillary hospital staff (AHS), physicians, hospital porters and logistic staff. Most of the staff was attached to one of the 5 wards; for some analyses, staff groups not administratively attached to a specific ward were grouped into the “transversal staff” category, in which hospital porter, logistic staff, as well as some mobile reeducation staff and HCWs, were brought together.

Overall, 2,671,832 CPIs were recorded and used for analysis. Among these CPIs, 2,279,515 (85.32%) involved patients, 944,142 (35.34%) HCWs, 94,100 (3.52%) reeducation staff, 109,789 (4.11%) AHS, 36,791 (1.38%) hospital porters and 33,406 (1.25%) physicians. Only 4,774 CPIs (0.18%) (respectively: 1,106 (0.04%)) involved animation staff (respectively: administrative staff).

Distinct CPI frequency and duration by wards and categories. For a given individual in the hospital, the median (range) of the number of distinct daily CPIs contacts was 11.6 (1.6–47.3), and the median (range) of the daily cumulative duration of CPIs was 17.1 min (1.1–174.1).

The average number of daily distinct CPIs and the average daily cumulative duration of CPIs are reported in Fig. 2 for each category. CPIs were more frequent for hospital porters (24.6 distinct CPIs/day, 95% CI: 10.5–38.6), physicians (21.3 distinct CPIs/day, 95% CI: 13.5–28.6) and HCWs (14.3 distinct CPIs/day, 95% CI: 13.5–15) than

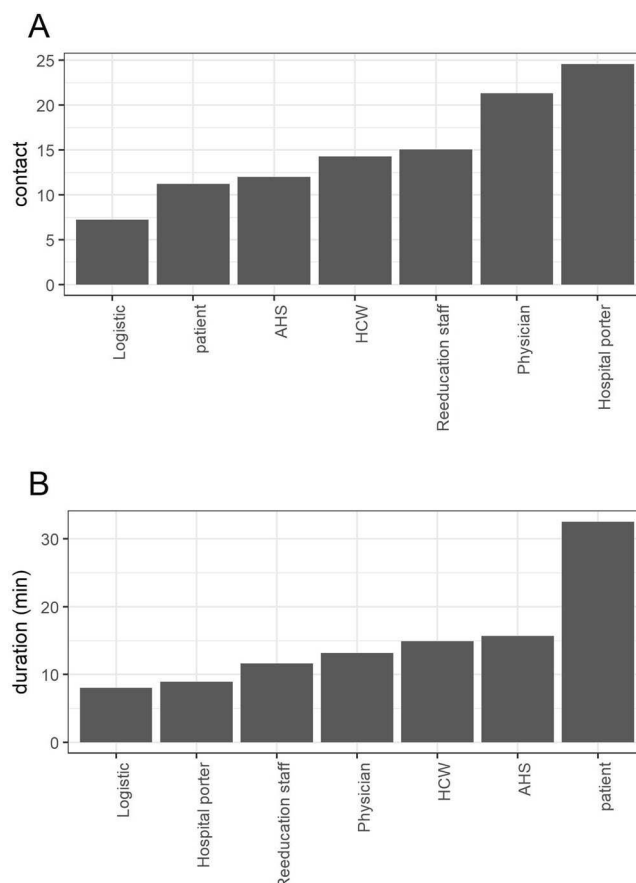


Figure 2. Number of (A) daily distinct CPIs and (B) daily cumulative duration of CPIs, per category. Here, daily distinct CPIs represent, for individuals of each category, the average number of distinct individuals met over a day (Supplementary Text S1). Daily cumulative duration of CPIs represents, for each category, the average total duration two individuals spend in contact with each other over one day (Supplementary Text S1).

for patients (11.2 distinct CPIs/day, 95% CI: 10.5–11.8) (Fig. 2A). However, the cumulative duration spent in contact was longest in patients (32 minutes/day, 95% CI: 29.7–35.3).

Mixing patterns between staff groups and patients in each ward are depicted in Fig. 3 (in terms of daily distinct CPIs frequency) and 4 (in terms of cumulative duration of CPIs). Individuals attached to the neurologic rehabilitation wards W1 and W2 and transversal staff had the largest numbers of daily distinct CPIs with other categories; individuals from wards W1 and W2 also had the largest numbers of CPIs with hospital patients in general. Finally, patients from W3 and W1 had the largest numbers of CPIs (Fig. 3). Irrespective of the ward, the most frequent types of CPIs were hospital porter-patient, physician-patient and HCW-patient CPIs.

The longest cumulative time spent in CPIs occurred for individuals attached to the geriatric rehabilitation ward W5 and neurologic rehabilitation ward W1 (Fig. 4). The average cumulative duration of patient-patient CPIs was long (69.4 min/day, 95% CI: 61.5–77.3), with a peak in geriatric ward W5, at nearly 2 hours/day (112.9 min/day). Physicians were the category which spent the most time with other categories, especially patients. To the contrary, the average cumulative CPI duration between HCWs and patients was short, at 13.5 min/day (95% CI: 11.4–15.7).

The detailed data on daily distinct CPIs frequency and cumulative duration of CPIs are provided for patients, as a function of reason for hospitalization, in Supplementary Table S1; and for hospital staff, as a function of category and ward, in Supplementary Table S2.

Daily trends in CPIs. Time trends in CPI patterns over a 24-hour day are reported in Fig. 5 and reflect the daily activities of individuals within the hospital. The majority of CPIs occurred in the morning, increasing from 5 a.m. to 11 a.m., with less CPIs during the weekends (Fig. 5A). Distinct hourly CPI frequency decreased during the afternoon, with a slight increase around 6–8 p.m. in patients (Fig. 5A,B). These trends varied according to the individuals in contact, with a less noticeable night/day difference in patient-patient hourly median CPI frequency (Fig. 5B).

Factors associated with high daily contact frequency or cumulative duration among the staff.

The statistical analyses for hospital staff were performed on 5,240 man-days. Staff category and days of the week were significantly associated with high distinct daily CPI frequency and high daily cumulative duration of CPIs (Table 1). Hospital porters (odds-ratio (OR): 10.81; 95% CI: 7.15–16.36) and physicians (OR: 2.99; 95% CI:

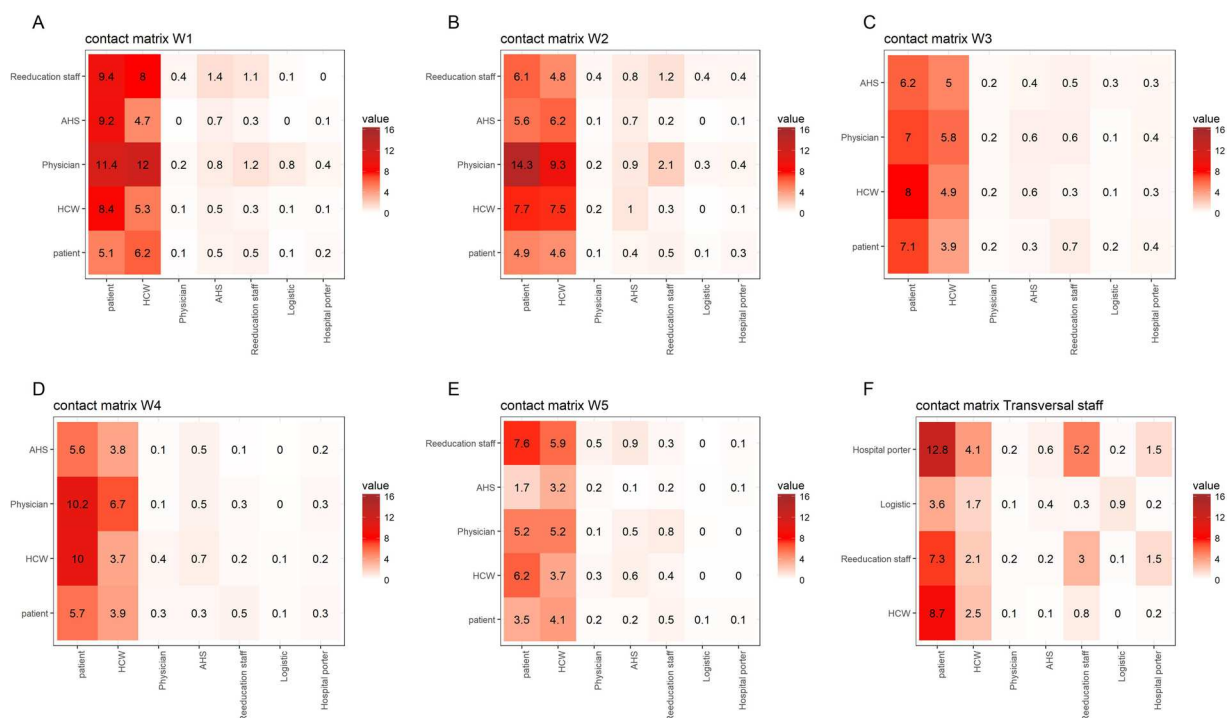


Figure 3. Ward-specific averaged daily distinct CPI frequency patterns between categories of individuals. Contact matrices are provided for (A) neurologic rehabilitation ward W1, (B) neurologic rehabilitation ward W2, (C) geriatric ward W3, (D) neurologic rehabilitation ward W4, (E) nutrition ward W5, and (F) individuals not attached to any ward (W6). Each cell represents the mean number of distinct individuals (see Supplementary Text S2) from a given category over the whole hospital (in columns) with whom someone from a category present in the ward (in rows) has a CPI.

1.47–6.09) were at higher risk of having frequent CPIs than HCWs, unlike AHS (OR: 0.63; 95% CI: 0.46–0.88). Reeducation staff were at lower risk of having high cumulative duration of CPIs than HCWs (OR: 0.37, 95% CI: 0.22–0.63). Interestingly, Thursdays (OR: 1.38; 95% CI: 1.06–1.82) and Fridays (OR: 1.35, 5% CI: 1.04–1.75) were associated with higher distinct daily CPI frequency than Wednesdays, by opposition to Saturdays and Sundays during which CPIs were less frequent. Conversely, Sundays were associated with high cumulative duration of CPIs (OR: 1.88, 5% CI: 1.35–2.6).

Factors associated with high daily contact frequency or cumulative duration among patients. The statistical analyses for the patients were performed on 7,219 man-days. Reasons for hospitalization, age and days of week were significantly associated with high distinct daily CPI frequency (Table 2). Post-operative patients (OR: 1.77, 95% CI: 1.15–2.73) were associated with high distinct daily CPI frequency, conversely to patients with nutritional issues. Three groups of age were associated with high distinct daily CPI frequency: the two youngest groups and the 60–70 years old group (OR: 1.3, 95% CI: 1.02–1.66), that was also associated with high daily cumulative duration of CPIs (OR: 1.42, 95% CI: 1.10–1.80). Similarly to what was observed for hospital staff, Thursdays (OR: 1.47, 95% CI: 1.14–1.90) and Fridays (OR: 1.52, 95% CI: 1.19–1.96) were associated with high distinct daily CPI frequency, conversely to Saturdays and Sundays. Saturdays (OR: 2.01, 95% CI: 1.52–2.7) and Sundays (OR: 3.39, 95% CI: 2.60–4.40) were associated with high daily cumulative duration of CPIs. Being a male patient (OR: 1.41, 95% CI: 1.12–1.5) was associated with high daily cumulative duration of CPIs.

Discussion

In this study, using RFID technology, the dynamics and heterogeneity of CPIs in a long-term care and rehabilitation hospital have been captured, providing detailed information on the pattern of interactions between different categories of hospital staff and patients, as well as between specific wards. In addition, factors associated with high distinct daily CPI frequency and cumulative duration have been identified.

Comparison with the results of earlier studies. Some of our results are in accordance with previously published data on CPIs in hospital settings, while others are specific to the long-term setting. For instance, we found that physicians and HCWs (nurses and auxiliary nurses) had contacts with many distinct patients daily, in accordance with several earlier studies^{9,10,14}. As expected, they spent a long time in contact with older patients and patients who need special cares, such as post-operative patient (Supplementary Table S4). However, in our setting, patients spent more time in contact with each other than with hospital staff, as opposed to what has been observed in acute-care settings⁹. Differences with contact patterns in acute-care settings may be due to specific

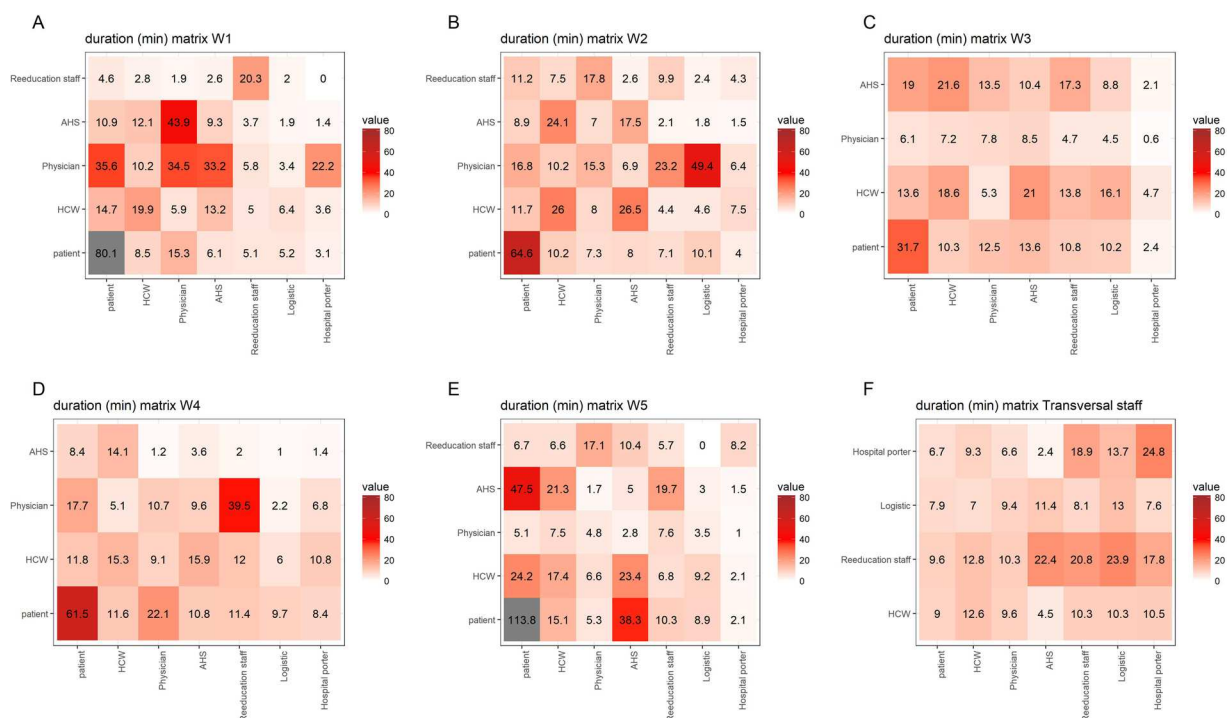


Figure 4. Ward-specific averaged CPI daily cumulative duration patterns between categories of individuals. Duration matrices are provided for (A) neurologic rehabilitation ward W1, (B) neurologic rehabilitation ward W2, (C) geriatric ward W3, (D) neurologic rehabilitation ward W4, (E) nutrition ward W5, and (F) individuals not attached to any ward (W6). Each cell represents the mean daily cumulative duration of CPIs between categories (see Supplementary Text S2) present in the corresponding ward (rows) and categories present in the whole hospital (columns).

activities taking place in rehabilitation hospitals, such as hairdressing and reeducation activities, which promote patient interactions with each other and with other kind of hospital staff such as reeducation staff and hospital porters. Indeed, this latter staff category was found to have high distinct CPI frequency in our study (Table 1). In addition, contacts were found to occur mostly during mornings, decreasing during the afternoon; a similar pattern was found in an earlier study⁹. We also showed a difference between weekdays and weekends. Moreover, the number of CPIs decreased along the week (Supplementary Fig. S1). CPIs were indeed longer during weekends, possibly related to social activities proposed by the LTCF. These time periods with high contact density may play an important part in pathogen spread dynamics.

Implications of our results for infection control. In LTCF, by contrast to ICU, patients have longer stay and, as described above, share more time with other patients. This type of contact may lead to different patterns of transmission and therefore interventions proposed in ICU may not be adapted. Our results, which underline the high heterogeneity of contact patterns among individual categories and hospital wards, have potential implications for the design of future HAI control strategies in LTCF settings.

Ward-specific contact patterns can provide interesting information. During this study, the neurologic rehabilitation wards W1 and W2 were the most important wards in terms of distinct contact frequency (Fig. 3, Supplementary Tables S1 and S2). This is probably because these wards host patients who require special care and long treatments (Table 2), therefore needing repeated contacts with the staff. Moreover, patient-patient contacts were most frequent in ward W3, due to the fact that patients from this nutrition reeducation area were more mobile than neurologic or geriatric patients (Fig. 3, Supplementary Table S1) but their contacts were probably focused on patients as they were associated with lower risk of having high distinct daily CPI frequency. Another striking point concerns the geriatric ward W5 where high average contact duration was found for both patient-patient and staff-patient contacts, even though the total number of distinct CPIs remained low (Figs 3 and 4, Supplementary Tables S1 and S2). The information presented here could be used to propose interventions targeted at specific wards; however, this should also take into account ward-specific HAI prevalence. Interestingly, during the study period, neurologic rehabilitation ward W1 was the ward in which the incidence of ESBL-producing Enterobacteriaceae was highest and geriatric ward W5 was the ward in which the incidence of *Staphylococcus aureus* was the highest.

Because some categories of hospital staff were found to have contacts with large numbers of distinct patients daily, they may play an important role in pathogen spread dynamics. In particular, because they are not attached to a specific patient ward but may be in contact with individuals all over the hospital, hospital porters are potential “super-spreaders” if they do not comply with infection control recommendations such as hand hygiene; this may also be true of physicians who are in contact with patients from several wards^{20,21}. Two different contact patterns

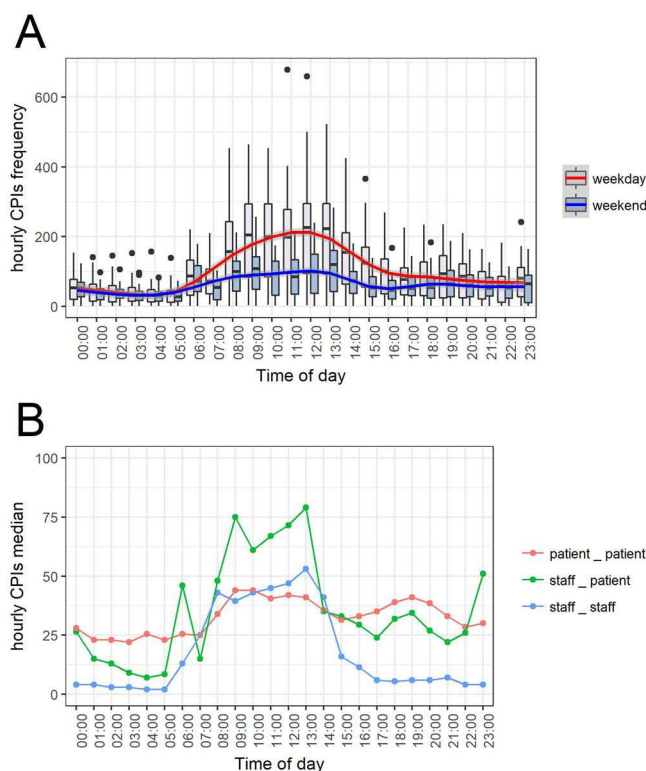


Figure 5. Time trends in CPIs over a 24-hour day. 5A: Boxplot of the distribution of hourly CPI frequencies for weekdays (pink box and red line) and weekend days (blue box and blue line). Blue and Red lines correspond to a GAM regression. 5B: median distinct hourly CPI frequency for patient-patient (red), staff-patient (green) and staff-staff (blue) CPIs for the study's weeks.

	Factor	level	OR	CI 95%	p-value
High daily distinct CPI frequency	Category (ref:HCW)	AHS	0.63	(0.46–0.88)**	1.10E-32
		Hospital porter	10.81	(7.15–16.36)***	
		Logistic	0.51	(0.25–1.03).	
		Physician	2.99	(1.47–6.09)**	
		Reeducation staff	1.24	(0.92–1.68)	
	days of week (ref: Wednesday)	Monday	0.86	(0.66–1.13)	2.30E-17
		Tuesday	1.00	(0.75–1.32)	
		Thursday	1.38	(1.06–1.82)*	
		Friday	1.35	(1.04–1.75)*	
		Saturday	0.65	(0.45–0.93)*	
		Sunday	0.25	(0.16–0.40)***	
High daily cumulative duration of CPIs	Category (ref: HCW)	AHS	1.07	(0.80–1.42)	5.50E-05
		Hospital porter	0.43	(0.16–1.20)	
		Logistic	0.81	(0.38–1.72)	
		Physician	0.00	(0.00–1.3e+46)	
		Reeducation staff	0.37	(0.22–0.63)***	
	days of week (ref: Wednesday)	Monday	1.06	(0.77–1.46)	0.00075
		Tuesday	1.04	(0.75–1.46)	
		Thursday	0.87	(0.61–1.24)	
		Friday	1.14	(0.83–1.57)	
		Saturday	1.03	(0.71–1.51)	
		Sunday	1.88	(1.35–2.61)***	

Table 1. Factors associated with high daily distinct CPI frequency and high daily cumulative duration of CPIs among hospital staff, resulting from a mixed model with ward-specific random intercepts to account for within-ward and between-ward variations. Note: Observed level of the Wald test for each parameter: * < 0.05, ** < 0.01, *** < 0.001. OR: odds ratio.

	Factor	level	OR	CI 95%	p-value
High daily distinct CPI frequency	Reasons for hospitalization (ref: Orthopaedic)	Geriatric	0, 65	(0.22–1.95)	0,0017
		Neurology	0, 87	(0.61–1.25)	
		Nutrition	0, 64	(0.46–0.88)**	
		Post-operative	1, 77	(1.15–2.73)**	
	Age (ref: [50, 60))	[18, 30)	2, 27	(1.41–3.66)***	6,30E-06
		[30, 40)	1, 70	(1.29–2.21)***	
		[40, 50)	1, 08	(0.83–1.39)	
		[60, 70)	1, 30	(1.02–1.66)*	
		[70+]	0, 80	(0.58–1.09)	
	Gender (ref: Female)	Male	0, 86	(0.73–1.02).	0,084
	days of week (ref: Wednesday)	Monday	0, 82	(0.62–1.08)	1,10E-66
		Tuesday	0, 74	(0.56–0.98)*	
		Thursday	1, 47	(1.14–1.90)**	
		Friday	1, 52	(1.19–1.96)***	
		Saturday	0, 11	(0.06–0.19)***	
		Sunday	0, 16	(0.10–0.26)***	
High daily cumulative duration of CPIs	Reasons for hospitalization (ref: Orthopaedic)	Geriatric	2, 75	(0.87–8.75).	0,15
		Neurology	1, 31	(0.96–1.80).	
		Nutrition	0, 64	(0.19–2.15)	
		Post-operative	0, 91	(0.62–1.33)	
	Age (ref: [50, 60))	[18,30)	1, 04	(0.62–1.75)	8,70E-10
		[30,40)	1, 27	(0.97–1.66).	
		[40,50)	1, 18	(0.93–1.51)	
		[60,70)	1, 42	(1.10–1.82)**	
		[70+]	0, 41	(0.29–0.60)***	
	Gender (ref: Female)	Male	1, 31	(1.12–1.54)***	0,00083
	days of week (ref: Wednesday)	Monday	0, 92	(0.68–1.26)	1,30E-33
		Tuesday	1, 17	(0.87–1.58)	
		Thursday	1, 09	(0.81–1.49)	
		Friday	1, 11	(0.82–1.50)	
		Saturday	2, 01	(1.52–2.66)***	
		Sunday	3, 39	(2.60–4.41)***	

Table 2. Factors associated with high daily distinct CPI frequency and high daily cumulative duration of CPIs among patients, resulting from a mixed model with ward-specific random intercepts to account for within-ward and between-ward variations. Note: Observed level of the Wald test for each parameter: * < 0.05, ** < 0.01, *** < 0.001. OR: odds ratio.

are shown with these potential “super-spreaders”, with physicians having many daily distinct contacts with a long duration of contact with patients especially with older patients (Supplementary Table S4) and hospital porters having many daily distinct contacts with short duration. Interestingly, reeducation staff had many contacts with a long duration, especially with patients and on Fridays, due to a specific schedule (Supplementary Table S4). Future infection control strategies could be designed based on this data, for instance hand hygiene information and education interventions targeted at such “peripatetic” staff. Moreover, as mentioned earlier, a specificity of LTCF settings is the high frequency of contacts between patients, with patients spending a lot of time in contact with a limited number of other patients. This underlines the importance of including patients in infection control education interventions in LTCF settings.

Implications of our results for mathematical modeling. Mathematical models represent a useful tool in the control of epidemics in healthcare settings²²; however, a major issue for most published models is the lack of data on inter-individual contacts, leading to hypotheses such as homogeneous mixing, that are unrealistic in these highly clusterized settings characterized by small populations, where stochasticity impact is potentially strong. In this study, we provide a detailed description of the dynamic of contacts between individuals in a whole hospital that could help inform future computational models of the spread of healthcare-associated infections. In particular, we identify and characterize several distinct contact profiles, depending on patient characteristics, staff category or ward. This information can be used to build a complete realistic model of an LTCF. To our knowledge, this is the first study to report data at an entire hospital scale, rather than focusing on 1 or 2 wards^{9–11}. All this information can be used to build a complete model of an LTCF. It is also the first report of data on inter-individual contacts within a long-term hospital. Because long-term care centers may represent a potential hotspot for the emergence and spread of healthcare-associated infections, in particular due to multi-resistant bacteria, this data has the potential to help better control the global dynamics of healthcare-associated infections^{18,19}.

Limitations of our study. This study had several strengths, including a very high participation rate, high spatial and temporal resolution, and long duration. However, it also presents several limitations which will be discussed.

First, although a good correlation between RFID data collection and direct observation has been reported¹¹, this technology has some limits, in particular regarding its pertinence in terms of potential pathogen spread. In our study, every CPI at less than 1.5 m was recorded, without providing any information about the actual distance between individuals or potential physical contact. Hence, many brief interactions that do not actually present any potential for pathogen transmission may have been recorded. However, a recent analysis showed, using the same data, that *S. aureus* transmission within the hospital was consistent with contacts defined by these electronically collected CPIs¹⁶. More generally, the implications of measured CPIs in terms of infectious risk is bound to depend on pathogen-specific transmission modes - for instance, some of the CPIs may only play a part in epidemic dynamics if airborne transmission is possible.

Secondly, not only was CPI recording discontinued for 3 periods of two days over the 4-month study period due to battery changes; in some cases, battery failure interrupted record at random before the battery changing dates. This is a negative consequence of the long duration of our data collection using the RFID technology, as has been observed in earlier long-term RFID data collection¹³. However, even taking away the corresponding weeks, there was still enough statistical power to highlight dynamic contact patterns and to identify factors associated with high distinct contact frequency and duration. Furthermore, battery failure could be viewed as a random process. Missing data due to such events can therefore be considered missing at random and should not affect the differences in contact patterns that have been observed.

Finally, CPIs with visitors were not recorded in this study. While this may certainly limit our ability to fully understand the spread of pathogens that co-circulate in the community, the majority of contacts taking place within the hospital were still captured in our analysis.

Conclusions

This unique study describes the dynamics of contacts between categories of individuals inside the hospital and through wards over a long period. Using such data to better inform contact patterns in mathematical models and simulators of pathogen transmission within hospitals is essential to improve our understanding of the spread of HAI (including antibiotic resistant bacteria) within hospitals and the realism of model predictions to propose optimized control measures.

Methods

Study setting. Administration and animation staff (including hairdressers and activity leaders) were not included in our analysis. Indeed, the data on animation staff was very limited, with only two individuals with recorded contacts, one of whom was only present for two days over the study period. Moreover, administration staff have limited contact with other staff and patients, with very little risk of HAI transmission. Likewise, patients in Persistent Vegetative State (PVS) were not included in our study.

Data collection. The overall participation rate was 90.1%. All participating staff and patients wore a small wireless sensor recording Close-Proximity Interactions (CPIs, typically at less than 1.5 m) over their entire presence in the hospital. Because RFID devices only exchange packets when individuals are face-to-face, as the human body acts as a shield at the frequency used for communication, only front-facing CPIs were recorded. CPIs were recorded every 30 seconds, along with the time, date and anonymous identifiers of the receiving and transmitting sensors. Over the 6-month duration of the study, sensor batteries had to be replaced on 3 occasions, during which recording was discontinued for 2 days.

Descriptive analysis of CPIs. The patterns of CPIs within the hospital were analyzed using several quantities related to frequency and duration of contacts.

At the daily scale, two main quantities were computed:

- **Number of daily distinct CPIs of a given individual** was calculated as the total number of different individuals met during a day, to depict the **frequency** of distinct CPIs
- **Daily cumulative duration of CPIs of two individuals** was calculated as the cumulative duration of CPI spent with each other over one day, as a proxy of the **duration** of contacts.
To characterize group-specific CPI patterns, we averaged these quantities over all individuals from each category (staff groups or patients); mathematical definitions are provided in Supplementary text S1. Mixing patterns between different staff and patients categories were analysed. To do so, we built matrices depicting the CPIs of patients and each staff group from the ward with other patients and staff from the whole hospital. For each ward, we defined:
 - The contact matrix, which depicts the averaged daily distinct CPI frequency for each category of the ward,
 - The duration matrix, which depicts the averaged CPI daily cumulative duration for each category of the ward.

For instance, one matrix cell may represent the mean number of daily distinct CPIs (or the mean daily cumulative duration of CPIs) of one staff group (or of patient) present in the ward with individuals from another staff group (or with patients) present in the entire hospital, irrespective of the ward (see Supplementary Text S2 for more details).

Finally, time changes in CPI patterns at the hospital scale over a typical 24-hour day were analysed. We calculated the distribution of the **hourly** number of recorded CPIs (hourly CPIs frequency) over the study period (excluding the three weeks during which battery change occurred). This was done separately for weekdays and for

weekends. In order to observe pattern differences between patient-patient, staff-staff and staff-patient CPIs, time changes for the three types of contacts were also studied specifically. This was achieved by comparing the medians of the three types of contacts' hourly CPIs distribution.

Statistical analysis. To determine which factors were associated with high level of CPI frequency and cumulative duration, two sets of statistical analyses were performed for patients and staff separately. For each patient or hospital staff, contact frequency (average number of daily distinct CPIs) and cumulative duration (average number of daily cumulative duration of CPIs) were calculated (Supplementary Text S3). Daily contact frequency and daily cumulative duration were first transformed into discrete variables with 2 classes (low/high), using the mean of these two variables plus 1 standard deviation (sd) as threshold. Other thresholds (mean, mean + 2 sd, mean + 3 sd) were also investigated as a sensitivity analysis (Supplementary Table S3). These outcomes were modeled as a function of, respectively, staff category (for the staff) or reasons for hospitalization, age and gender (for patients). We used generalized linear mixed-effects models (GLMM) in order to account for the heterogeneity through a statistical parameter representing inter-ward variation and adjust for patient or hospital staff characteristics (Supplementary Text S4). Each factor associated p-value of the GLMM was calculated using the likelihood ratio test of the “mixed” function from the R package *afex*²³. All confidence intervals of distributions were based on Student's t-Test. All analyses were performed with R (version 3.2.3)²⁴.

Ethics. The study obtained all authorizations in accordance with French regulations regarding medical research and information processing. All French IRB-equivalent agencies accorded the i-Bird program official approval (CPP 08061; Afssaps 2008-A01284-51; CCTIRS 08.533; CNIL AT/YPA/SV/SN/GDP/AR091118 N°909036). Signed consent by patients and staff was not required according to the French Ethics Committee to which the project was submitted.

References

- World Health Organization, (Who). *Antimicrobial resistance. Global Report on Surveillance. Bulletin of the World Health Organization* **61** (2014).
- 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.* **6**, 1–7 (2016).
- Read, J. M., Edmunds, W. J., Riley, S., Lessler, J. & Cummings, D. A. T. Close encounters of the infectious kind: methods to measure social mixing behaviour. *Epidemiol. Infect.* **140**, 2117–30 (2012).
- Mossong, J. *et al.* Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med.* **5**, 0381–0391 (2008).
- Smieszek, T. *et al.* How should social mixing be measured: comparing web-based survey and sensor-based methods. *BMC Infect. Dis.* **14**, 136 (2014).
- Salathé, M. *et al.* A high-resolution human contact network for infectious disease transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 22020–22025 (2010).
- Barclay, V. C. *et al.* Positive network assortativity of influenza vaccination at a high school: Implications for outbreak risk and herd immunity. *PLoS One* **9** (2014).
- Fournet, J. & Barrat, A. Contact Patterns among High School Students. **9** (2014).
- Vanhems, P. *et al.* Estimating potential infection transmission routes in hospital wards using wearable proximity sensors. *PLoS One* **8**, e73970 (2013).
- Isella, L. *et al.* Close encounters in a pediatric ward: Measuring face-to-face proximity and mixing patterns with wearable sensors. *PLoS One* **6** (2011).
- Lucet, J. C. *et al.* Electronic sensors for assessing interactions between healthcare workers and patients under airborne precautions. *PLoS One* **7**, 3–9 (2012).
- Machens, 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).
- Lowery-North, D. W. *et al.* Measuring social contacts in the emergency department. *PLoS One* **8** (2013).
- Voirin, N. *et al.* Combining high-resolution contact data with virological data to investigate influenza transmission in a tertiary care hospital. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **36**, 254–60 (2015).
- Stehlé, J. *et al.* Simulation of an SEIR infectious disease model on the dynamic contact network of conference attendees. *BMC Med.* **9**, 87 (2011).
- Obadia, T. *et al.* Detailed Contact Data and the Dissemination of *Staphylococcus aureus* in Hospitals. *PLoS Comput. Biol.* **11**, 1–16 (2015).
- Obadia, T. *et al.* Interindividual Contacts and Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Nested Case-Control Study. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **8**, 1–8 (2015).
- Dool, C., Van Den 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.* <https://doi.org/10.1017/ice.2016.59> (2016).
- Lee, B. Y. *et al.* The Importance of nursing homes in the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among hospitals. *Med Care* **51**, 205–215 (2013).
- Temime, L. *et al.* Peripatetic health-care workers as potential superspreaders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 18420–5 (2009).
- Hornbeck, T. *et al.* Using sensor networks to study the effect of peripatetic healthcare workers on the spread of hospital-associated infections. *J. Infect. Dis.* **206**, 1549–1557 (2012).
- van Kleef, E., Robotham, J. V., Jit, M., Deeny, S. R. & Edmunds, W. J. Modelling the transmission of healthcare associated infections: a systematic review. *BMC Infect. Dis.* **13**, 294 (2013).
- Singman, H. *et al.* *afex*: Analysis of Factorial Experiments. <https://CRAN.R-project.org/package=afex>. **4** (2017).
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/> (2017).

Acknowledgements

We thank Thomas Sorel for his work on the database and Judith Legrand for statistical advice. This study was supported by the European Commission under the Life Science Health Priority of the 6th Framework Program (MOSAR network contract LSHP-CT-2007-037941). Funding was also received from the French Government through the National Clinical Research Program and the Investissement d'Avenir program, Laboratoire d'Excellence “Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases” (grant no. ANR-10-LABX-62-IBEID).

Author Contributions

Conceived and designed the data collection: D.G. EF PYB. Conceived and designed the analysis: A.D., L.O., L.T. Analyzed the data: A.D., T.O., L.M. Wrote the paper: A.D., L.O., L.T.

Additional Information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20008-w>.

Competing Interests: The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2018

Consortia I-Bird study group

Anne Sophie Alvarez¹², Audrey Baraffe¹², Mariano Beiró¹³, Inga Bertucci¹², Camille Cyncynatus¹⁴, Florence Dannet¹², Marie Laure Delaby¹², Pierre Denys¹², Matthieu Domenech de Cellès¹, Antoine Fraboulet¹⁵, Jean-Louis Gaillard¹⁴, Jean-Louis Herrmann⁸, Boris Labrador¹², Jennifer Lasley¹⁶, Christine Lawrence¹², Judith Legrand¹⁷, Odile Le Minor¹⁸, Caroline Ligier¹⁸, Karine Mignon¹⁴, Catherine Sacleux¹², Jérôme Salomon^{7,8,9}, Marie Perard¹², Laure Petit², Laetitia Remy¹², Anne Thiebaut¹, Damien Thomas¹⁴, Philippe Tronchet¹² & Isabelle Villain¹²

¹²AP-HP, Paris, France. ¹³Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. ¹⁴AbAg, Chilly-Mazarin, France. ¹⁵Insa, Lyon, France. ¹⁶Inserm, Paris, France. ¹⁷Univ Paris-Sud, UMR 0320/UMR8120 Génétique Quantitative et Evolution Le Moulon, Université Paris-Saclay, F-91190, Gif-sur-Yvette, France. ¹⁸Institut Pasteur, Paris, France.

RESEARCH ARTICLE

Close proximity interactions support transmission of ESBL-*K. pneumoniae* but not ESBL-*E. coli* in healthcare settings

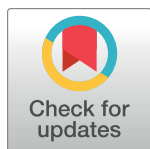
Audrey Duval¹, Thomas Obadia^{2,3}, Pierre-Yves Boëlle⁴, Eric Fleury⁵, Jean-Louis Herrmann⁶, Didier Guillemot^{1*}, Laura Temime^{7,8}, Lulla Opatowski¹, the i-Bird Study group[†]

1 Equipe PheMI, unité B2PHI, Inserm, Université de Versailles Saint Quentin, Institut Pasteur, Paris, France, **2** Malaria: Parasites & Hosts Unit, Department of Parasites & Insect Vectors, Institut Pasteur, Paris, France, **3** Institut Pasteur—Bioinformatics and Biostatistics Hub—C3BI, USR 3756 IP CNRS—Paris, France, **4** Sorbonne Université, INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, PARIS France, **5** Univ Lyon, Cnrs, ENS de Lyon, Inria, UCB Lyon 1, LIP UMR 5668, Lyon, FRANCE, **6** INSERM U1173, UFR Simone Veil, Versailles-Saint-Quentin University, Saint-Quentin en Yvelines, France AP-HP, Service de Microbiologie, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France, **7** Laboratoire MESuRS, Conservatoire national des Arts et Métiers, Paris, France, **8** Institut Pasteur, Cnam, unité PACRI, Paris, France

† These authors contributed equally to this work.

† Membership of the i-Bird Study group is provided in the Acknowledgments.

* didier.guillemot@pasteur.fr



OPEN ACCESS

Citation: Duval A, Obadia T, Boëlle P-Y, Fleury E, Herrmann J-L, Guillemot D, et al. (2019) Close proximity interactions support transmission of ESBL-*K. pneumoniae* but not ESBL-*E. coli* in healthcare settings. *PLoS Comput Biol* 15(5): e1006496. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006496>

Editor: James Lloyd-Smith, University of California, Los Angeles, UNITED STATES

Received: August 31, 2018

Accepted: April 8, 2019

Published: May 30, 2019

Copyright: © 2019 Duval et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data are available on figshare (https://figshare.com/articles/Permutation_and_Model_codes_and_RData/7558466).

Funding: This study was supported by the European Commission under the Life Science Health Priority of the 6th Framework Program (MOSAR network contract LSHP-CT-2007-037941), funding was also received from the French Government through the National Clinical

Abstract

Antibiotic-resistance of hospital-acquired infections is a major public health issue. The worldwide emergence and diffusion of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae, including *Escherichia coli* (ESBL-EC) and *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-KP), is of particular concern. Preventing their nosocomial spread requires understanding their transmission. Using Close Proximity Interactions (CPIs), measured by wearable sensors, and weekly ESBL-EC—and ESBL-KP—carriage data, we traced their possible transmission paths among 329 patients in a 200-bed long-term care facility over 4 months. Based on phenotypically defined resistance profiles to 12 antibiotics only, new bacterial acquisitions were tracked. Extending a previously proposed statistical method, the CPI network's ability to support observed incident-colonization episodes of ESBL-EC and ESBL-KP was tested. Finally, mathematical modeling based on our findings assessed the effect of several infection-control measures. A potential infector was identified in the CPI network for 80% (16/20) of ESBL-KP acquisition episodes. The lengths of CPI paths between ESBL-KP incident cases and their potential infectors were shorter than predicted by chance ($P = 0.02$), indicating that CPI-network relationships were consistent with dissemination. Potential ESBL-EC infectors were identified for 54% (19/35) of the acquisitions, with longer-than-expected lengths of CPI paths. These contrasting results yielded differing impacts of infection control scenarios, with contact reduction interventions proving less effective for ESBL-EC than for ESBL-KP. These results highlight the widely variable transmission patterns among ESBL-producing Enterobacteriaceae species. CPI networks supported ESBL-KP, but not ESBL-EC spread. These outcomes could help design more specific surveillance and control strategies to prevent in-hospital Enterobacteriaceae dissemination.

Research Program and the Investissement d'Avenir program, Laboratoire d'Excellence "Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases" (grant no. ANR-10-LABX-62-IBEID, <http://www.agence-nationale-recherche.fr/ProjetIA-10-LABX-0062>) to DG and from the Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP, <https://www.ehesp.fr/>) to AD. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Author summary

Tracing extended-spectrum β -lactamase (ESBL) dissemination in hospitals is an important step in the fight against the spread of multi-drug resistant bacteria. Indeed, understanding ESBL spreading dynamics will help identify efficient control interventions. In the i-Bird study, patients and hospital staff from a French long-term care facility carried a wearable sensor to capture their interactions at less than 1.5 meters, every 30 seconds over a 4-month period. Every week, patients were also swabbed to detect carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae. Based on the analysis of these longitudinal data, this study shows that ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-KP) mostly spreads during close-proximity interactions between individuals, while this is not the case for ESBL-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC), suggesting that ESBL-KP but not ESBL-EC may be controlled by contact reduction interventions.

Introduction

Multidrug resistant (MDR)-Enterobacteriaceae are a common cause of healthcare-associated and community-acquired infections in humans [1], due to the increase over recent years of third-generation cephalosporin, fluoroquinolone and carbapenem resistances [2,3], leading to difficulties finding appropriate treatment and increased mortality and morbidity. The recent emergence of colistin resistance among Gram-negative bacteria also raises new concerns [4]. According to a recent World Health Organization (WHO) assessment, one of the greatest threats to human health is posed by extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) and ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* (ESBL-KP), which are listed among the priority 1 pathogens for research and development of new antibiotics [5]. These bacteria mostly cause bloodstream, urinary tract and respiratory infections [3].

The infections burden of those bacteria is predominantly in hospitals worldwide. In a WHO review, *E. coli* (20.1%) was the most frequent single pathogen causing healthcare-associated infections in mixed patient populations [6]. A large US prevalence survey found *E. coli* and *K. pneumoniae* to be responsible for 20% of all healthcare-associated infections and 50% of healthcare-associated urinary tract infections [7]. In a recent pan-European cohort, bacteremia caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae increased mortality (hazard ratio (HR): 1.63; 95% confidence interval (CI): 1.13–2.35), lengths of stay (4.9; 95% CI: 1.1–8.7 days), and healthcare-associated costs compared with non-ESBL-producing strains [8]. However, to control the threat of these bacteria in hospital settings, more insight is needed regarding their transmission routes [9].

New technologies to measure close proximity interactions (CPIs) by wireless sensors [10,11] have been implemented in hospital investigations [12–16]. CPIs are assumed to be a proxy of human contacts that support human-to-human microorganisms transmission [17–20]. In an earlier study, CPI networks were shown to be a significant support of *Staphylococcus aureus* transmission [21,22].

In this study, we exploited the original longitudinal observational i-Bird (Individual-Based Investigation of Resistance Dissemination) data collected in a 200-bed long-term care facility (LTCF). CPIs between patients and hospital staff were recorded every 30 s over a 4-month period and rectal swabs were collected weekly from patients to test for Enterobacteriaceae carriage. We separately examined the role of CPIs in ESBL-EC and ESBL-KP spread [9]. Using a

mathematical model, we tested whether CPI information could be useful in designing and organizing control interventions in LTCFs.

Results

ESBL-EC and ESBL-KP colonization

The i-Bird study included 329 patients. The weekly average carriage prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae was 16.8%. The predominant species were *E. coli* and *K. pneumoniae*, with on average 11.5% of patients colonized weekly by an ESBL-EC, and 3.7% by an ESBL-KP (Table 1). Over the 4 months of the study, 203 patients were admitted and swabbed at admission (S1 Fig); 16 of those patients carried an ESBL-EC and 2 an ESBL-KP on admission, representing respective importation rates of 8% and 1%. Overall, 35 incident-colonization episodes were observed for ESBL-EC (acquisition rate: 0.66%/week), and 20 for ESBL-KP (acquisition rate: 0.38%/week).

Prevalence and incidence of ESBL-EC were the highest in the geriatric ward 5, with a weekly average of 15% of colonized patients, and an incidence of 4% per week; whereas ESBL-KP prevalence and incidence were the highest in the neurology ward 1 (14% and 4% per week, Table 1). Colonized ward 1 patients had the highest average daily distinct CPIs (16.33 ± 10.1 CPIs per day and 13.61 ± 1.2 CPIs per day, for ESBL-EC and ESBL-KP

Table 1. Characteristics of the extended-spectrum β -lactamase ESBL-producing *E. coli* (ESBL-EC)- and *K. pneumoniae* (ESBL-KP)-carrier population. Details about colonized patients, ward prevalence, incidence and CPIs description of colonized patients are summarized below.

Characteristic	Ward 1	Ward 2	Ward 3	Ward 4	Ward 5	LTCF
No. of patients per week (median)	36	27	21	28	16	128
ESBL-EC						
Age (median (range))	53.23 (31–70)	54.2 (40–70)	57.5 (32–80)	48.25 (27–80)	84.36 (76–100)	60.82 (27–100)
Gender (% female)	53.85	40	62.5	50	63.64	33.33
Total number of colonized patients by at least one ESBL-EC	13	5	8	8	11	45
Average weekly prevalence (%)	12.79	8.38	8.41	7.66	14.85	11.51
Average incidence (acquisitions/100 patients/week)	2.71	1.16	1.35	1.45	4.23	1.96
Mean no. of daily distinct CPIs (SD)	16.33 (10.1)	9.97 (2)	12.71 (4)	13.7 (4)	7.87 (2.3)	12.44 (6.7)
With patients	8.11 (6.7)	3.52 (1.5)	6.56 (2.6)	7.42 (3.9)	3.11 (0.8)	5.98 (4.5)
With hospital staff	8.22 (3.7)	6.45 (1.2)	6.16 (2)	6.29 (2.4)	4.76 (1.8)	6.47 (2.8)
Mean daily cumulative duration of CPI (SD)	43.83 (13.9)	32.42 (18.2)	28.15 (26.7)	27.62 (14.8)	54.36 (26.7)	39.47 (22.5)
With patients	89.54 (44.4)	57.11 (40.3)	43.47 (36.4)	46.93 (42.4)	109.54 (49)	75.06 (49.5)
With hospital staff	8.05 (2.4)	15.62 (13.7)	15.71 (19.6)	13.68 (9)	15.24 (25)	13.01 (15.7)
ESBL-KP						
Age (median (range))	53 (34–70)	40	53.5 (27–70)	53 (44–62)	0	52.39 (27–70)
Gender (% female)	10	100	75	100	0	6.67
Total number of colonized patients by at least one ESBL-KP	10	1	4	3	0	18
Average weekly prevalence (%)	14.4	0.26	1.61	0.73	0	3.73
Average incidence (acquisitions/100 patients/week)	4.16	0	1.13	0.3	0	1.15
Mean no. of daily distinct CPIs (SD)	13.61 (1.2)	12	13.56 (5.8)	8.17 (0.8)	0	12.6 (3.3)
With patients	6.48 (1.4)	5.96	7.99 (4.4)	4.26 (0.4)	0	6.42 (2.4)
With hospital staff	7.13 (1.2)	6.04	5.57 (3)	3.9 (1.1)	0	6.19 (2)
Mean daily cumulative duration (SD)	52.33 (18.6)	7.7	25.01 (26.3)	33.22 (7.9)	0	40.6 (22.9)
With patients	105.52 (50.2)	10.75	36.12 (36.6)	47.21 (7.9)	0	75.12 (53.5)
With hospital staff	10.64 (3.4)	3.85	13.34 (19.8)	16.65 (8.2)	0	11.86 (9.6)

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006496.t001>

respectively), equally distributed in patients and hospital staff, while the highest cumulative CPI duration was found for ESBL-EC-colonized ward 5 patients.

Are ESBL-EC and ESBL-KP transmissions supported by CPIs?

Two ESBL-producing Enterobacteriaceae isolates were assumed to be similar when they belonged to the same species (EC or KP) and had the same resistance-status pattern to 12 selected antibiotics, allowing for susceptible to intermediate (S-I) or intermediate to resistance (I-R) differences. Thirty-five incident-colonization episodes (in which a patient was found to be colonized during a given week by an isolate she/he was not carrying the preceding week) were identified for ESBL-EC and 20 for ESBL-KP. For each incident-colonization episode, “transmission candidates”, i.e. patients who carried the most similar isolate as the case over the preceding 4 weeks, were identified; among transmission candidates, those who were linked to the case via the shortest distance (defined as the number of edges between the two, i.e. length of CPI path) on the CPI-network were called “potential infectors”. For both species, incident-colonization episodes were mostly resolved during the preceding week: a potential infector had been identified during the first week preceding the episode for 56% and 63% of all ESBL-KP and ESBL-EC episodes respectively.

To determine whether CPIs could explain transmission, we tested whether observed distances along the CPI-network between a case and their closest potential infectors were comparable to distances expected under the null hypothesis of independence between CPIs and carriage data. Expected distances were computed as the average of distances obtained from 200 simulations using randomly permuted carriage data.

Transmission of ESBL-EC. No carrier of the most similar isolate was found over the preceding 4 weeks (transmission candidate) for 13 of the 35 incident-colonization episodes. For 3 additional episodes, no potential infector was found throughout the network, resulting in a total of 16/35 unresolved episodes. Observed and expected case-to-potential infector distances did not differ significantly based on the remaining 19 resolved episodes ($P = 0.25$, Wilcoxon signed rank paired test). Indeed, more direct CPIs (i.e., distance-1) between cases and their closest potential infectors were found in the permuted data than in the observed data (Fig 1A, 20% and 5% respectively). Conversely, more distance-2 were found in the observed data.

Transmission of ESBL-KP. Only 4 of the 20 episodes were not resolved for ESBL-KP i.e. no potential infectors were found. The case-to-potential infector distances differed significantly between observed and simulated datasets for the 16 resolved episodes. That distance was shorter than expected by chance ($P = 0.025$, Wilcoxon signed rank paired test), suggesting that ESBL-KP transmission was indeed supported by CPIs. There were also more direct CPIs (distance-1) between incident-colonization episodes and their closest potential infector than expected by chance (Fig 1B, 56% vs. 21%).

Intermediaries. When looking more precisely at distance-2 between incident cases and their closest potential infector, and more particularly at the distribution of status of intermediaries (i.e. patients or hospital staff), observed and permuted data differed clearly for both species. More patient intermediaries in the observed data for ESBL-KP and more hospital staff for ESBL-EC (S2 Fig) were found.

Sensitivity analyses

Sensitivity of the results to the most similar isolate definition. As expected, a stricter definition of similarity between isolates, taking into account S-I or I-R mismatches in addition to S-R, led to identifying more incident-colonization episodes (49 vs. 35 for ESBL-EC and 49 vs. 20 for ESBL-KP, Table 2). With this scenario, a lower percentage of episodes was resolved

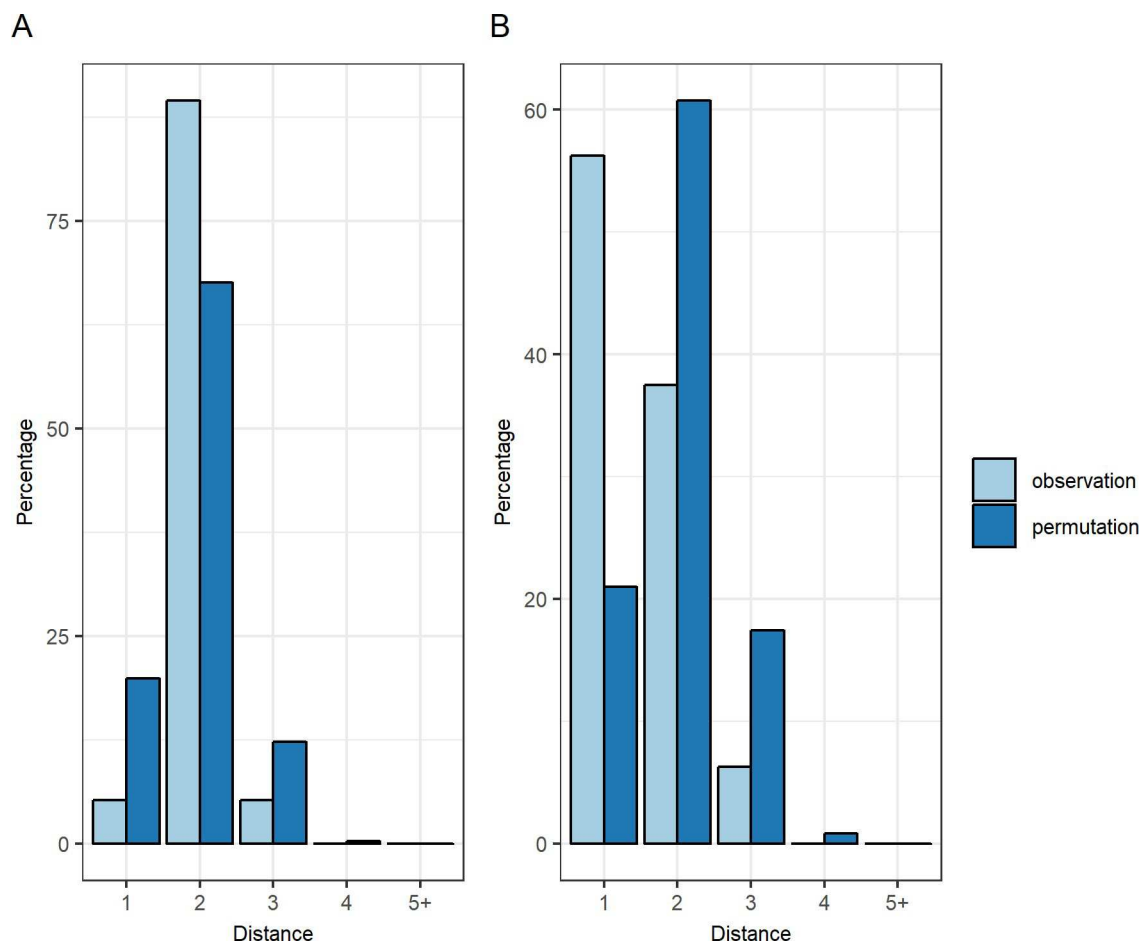


Fig 1. Distribution of distances between acquisition cases and their closest potential infector. Comparison between observed data (light blue) and random permuted data (dark blue). For each incident-colonisation case, potential infectors were selected as the closest in the CPI-network of all candidates sharing the most similar isolate as the case in the preceding 4 weeks. (A) ESBL-EC distribution. (B) ESBL-KP distribution. Here distance is the number of edges between two individuals in the network.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006496.g001>

(41% vs. 54% for ESBL-EC and 33% vs. 80% for ESBL-KP), especially for ESBL-KP but in absolute values, almost similar numbers of episodes were resolved (20/49 vs. 19/35 for ESBL-EC and 16/49 vs. 16/20 for ESBL-KP). Pertinently, application of the strict definition did not change previous conclusions. Case-to-potential infector distances differed significantly between the observed and permuted data for ESBL-KP, infectors were found more frequently in direct contact (ratio of 3.1, $P = 0.009$), and no significant difference was seen for ESBL-EC ($P = 0.29$).

Sensitivity of the results to the period of investigation. Varying the duration of the investigation period for transmission candidates from 2 up to the entire 17-week participation period did not affect the results: more distance-1 than expected by chance were always found for ESBL-KP and never for ESBL-EC (Table 3). The percentages of resolved episodes increased with the investigation-period duration. For instance, for ESBL-KP, 65% of episodes were resolved for the investigation periods was 2–3 weeks, but this reached 90% for 8 and 17 weeks.

Simulations of the impact of control measures

We used a mathematical model to assess the impact of our findings on the effect of control measures. We simulated transmission of an ESBL species in a 128-patient ward over 17 weeks.

Table 2. Sensitivity analyses of transmission definition according to the stricter or baseline definition*.

Definition	ESBL-EC	ESBL-KP
Stricter: complete 12-antibiotic sequence		
No. of incident-colonization episodes	49	49
Total resolved episodes †, %	41	33
Resolved episodes the preceding week ‡, %	60	50
Ratio of distance-1 (observed/expected)	0.538	3.149
P §	0.287	0.009
Baseline: 12-antibiotic sequence allowing for S-I and I-R differences		
No. of incident-colonization episodes	35	20
Total resolved episodes †, %	54	80
Resolved episodes the preceding week ‡, %	63	56
Ratio of distance-1 (observed/expected)	0.264	2.676
P §	0.243	0.025

*Stricter considered two bacteria identical when they were the same species and had the same 12-antibiotic resistance profile; baseline allowed susceptible–intermediate and/or intermediate–resistance differences.

†A potential infector was found.

‡The number of incident-colonization episodes with a potential infector found during the previous week divided by the total number of incident-colonization episodes with a potential infector found over the previous 4 weeks.

§Wilcoxon signed-rank paired test comparing observed vs. permuted distance CPIs.

Extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli*, ESBL-EC; extended-spectrum β -lactamase-producing *K. pneumoniae*, ESBL-KP; CPI, close-proximity interaction.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006496.t002>

Without any control measure implemented, the model-predicted cumulative incidence over 4 months was 31% (40/128) patients for ESBL-EC and 19% (24/128 patients) for ESBL-KP, in line with the weekly incidences that were observed during the i-Bird study (Table 2). The 4 explored illustrative scenarios, based on different levels of isolation and staff hand hygiene, all led to a reduction in incidence. For each control scenario, Fig 2 (S3 Fig) shows the relative reduction in the 4-month cumulative incidence for both ESBL-EC and ESBL-KP. All scenarios had a significantly larger impact for ESBL-KP than for ESBL-EC, with scenario 3 based on perfect staff hand hygiene being the most effective for both species. Indeed, scenario 3 led to a predicted 39% reduction of the ESBL-KP incidence and a 22% diminution in ESBL-EC incidence, while scenario 1 based on perfect patient isolation led to smaller respective reductions of 14% and 7%. As expected, scenarios 2 and 4 (imperfect compliance) were less effective, with scenario 2 achieving only 12% and 6% reductions of the ESBL-KP and ESBL-EC incidences, respectively.

Discussion

For this study, contact patterns of patients and hospital staff were combined with weekly carriage data to trace the possible routes of resistant Enterobacteriaceae transmission in an LTCF. We found that the human contact network did not correspond to the spread of ESBL-EC, but supported that of ESBL-KP. Those findings suggested that transmission along CPIs is an important driver for ESBL-KP but that it is not the main driver in LTCF spread for ESBL-EC. This result is consistent with previous studies investigating the role of patient-to-patient transmission in the Enterobacteriaceae spread. Indeed, in a prospective cohort of patients admitted to a tertiary care hospital in the US, patient-to-patient transmission was shown to be an important cause of ESBL-KP but not ESBL-EC acquisition [23,24]. More recently, Gurieva et al.

Table 3. Sensitivity analyses of 2-, 3-, 8- or 17-week windows of investigation compared to baseline for transmission candidates.

Preceding periods	ESBL-EC	ESBL-KP
2 weeks		
Total episodes resolved*, %	43	65
Resolved episodes found the preceding week†, %	80	69
Ratio of distance-1 (observed/expected)	0.365	2.346
<i>P</i> ‡	0.525	0.048
3 weeks		
Total episodes resolved*, %	51	65
Resolved episodes found the preceding week†, %	67	69
Ratio of distance-1 (observed/expected)	0.292	2.905
<i>P</i> ‡	0.468	0.057
4 weeks (baseline)		
Total episodes resolved*, %	54	80
Resolved episodes found the preceding week†, %	63	56
Ratio of distance-1 (observed/expected)	0.264	2.676
<i>P</i> ‡	0.243	0.025
8 weeks		
Total episodes resolved*, %	60	90
Resolved episodes found the preceding week†, %	57	50
Ratio of distance-1 (observed/expected)	0.420	2.179
<i>P</i> ‡	0.229	0.014
17 weeks		
Total episodes resolved*, %	68	90
Resolved episodes found the preceding week†, %	50	50
Ratio of distance-1 (observed/expected)	0.478	2.101
<i>P</i> ‡	0.617	0.033

* A potential infector was found.

† The number of incident-colonization episodes with a potential infector found during the previous week divided by the total number of incident-colonization episodes with a potential infector found over the 2-, 3-, 4-, 8- or 17-week windows.

‡ Wilcoxon signed-rank paired test comparing observed vs. expected distances CPIs.

Extended-spectrum β -lactamase-producing *E. coli*, ESBL-EC; extended-spectrum β -lactamase-producing *K. pneumoniae*, ESBL-KP; CPI, close-proximity interaction.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006496.t003>

showed, using a modeling approach on data from 13 European intensive-care units, that ESBL-KP was over 3 times more transmissible than ESBL-EC [25]. Furthermore, Smit et al. revealed a high degree of cross-infection in the *K. pneumoniae* dynamics among a neonates unit in Cambodia [26]. Because LTCFs can be a hotspot for resistance acquisition [27,28], better understanding of resistant Enterobacteriaceae dissemination in these settings is an important step towards antibiotic-resistance control.

In our study, ESBL-EC and ESBL-KP were the dominant species among ESBL-producing Enterobacteriaceae, in accordance with the reported increase of these two species in Europe over the last years [3]. The importation and acquisition rates we observed (8% of admitted patients for importation rate and 0.66%/week acquisition rate for *E. coli*, 1% importation rate and 0.38%/week acquisition rate for *K. pneumoniae*) were globally higher than those recently reported in a French intensive care unit for ESBL-producing Enterobacteriaceae as a whole

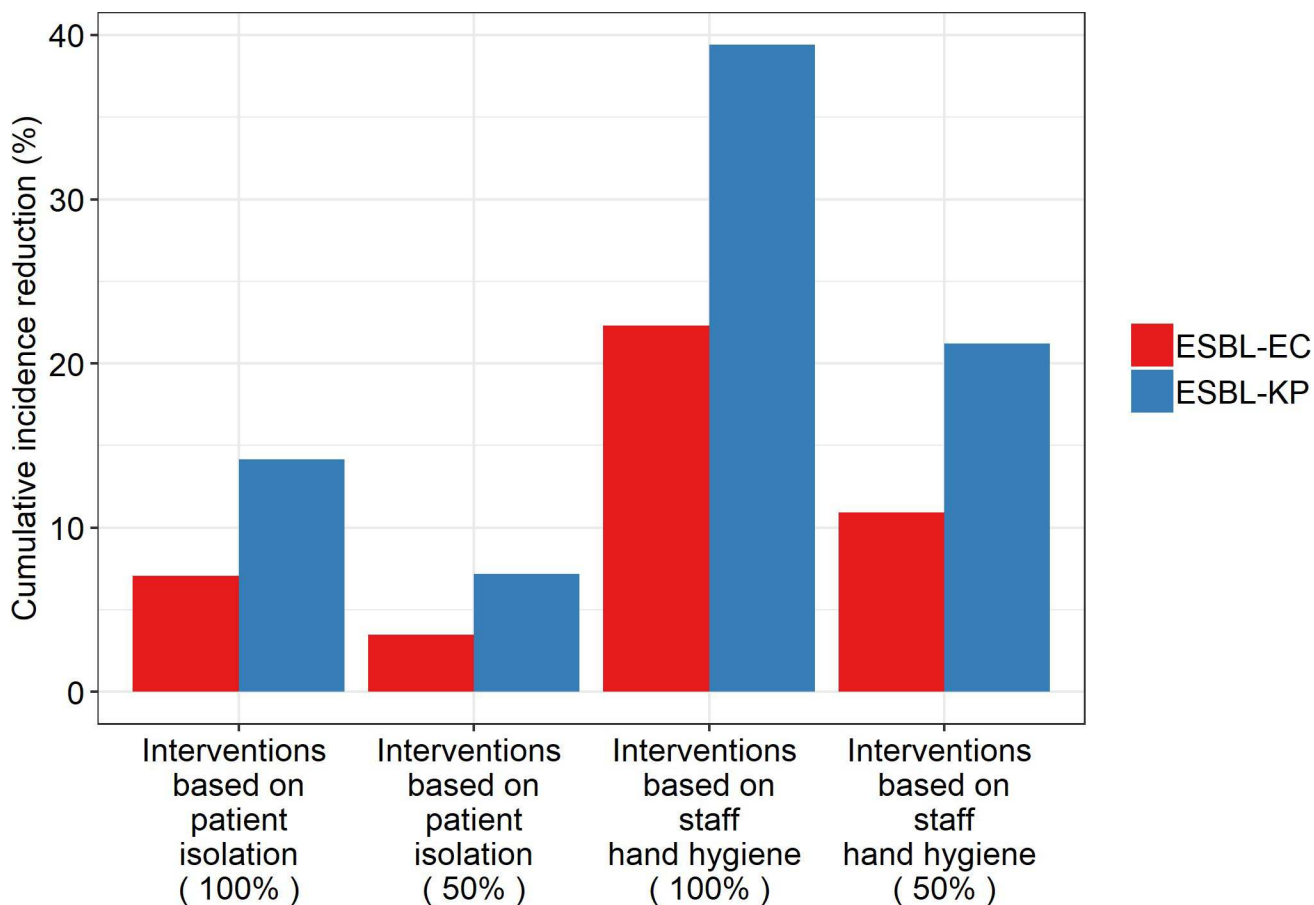


Fig 2. Predicted reduction in the cumulative incidence of ESBL-EC and ESBL-KP under 4 illustrative scenarios, using the mathematical model. For each scenario and each species, the percent reduction in the cumulative incidence compared to the baseline situation (without any control measure) is depicted (red: EC, blue: KP). Interventions based on patient case isolation correspond to a removal of 100% and 50% of patient-patient CPIs. Interventions based on staff hand hygiene correspond to a removal of 100% and 50% of patient-staff CPIs.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006496.g002>

(8% importation rate and 0.29%/week acquisition rate) [29]. This may be due to differences in patient contact patterns and lengths of stay between intensive care units and LTCFs. We also observed a relatively high prevalence of ESBL-EC and ESBL-KP colonization among patients, which is consistent with previous findings in LTCFs [30]. The average duration of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage estimated from the collected data was 4 weeks (28.6 days, 95% CI: 19.9–37.3), which is shorter than most published estimates. However, these published estimates are scarce and highly variable; a European study estimated time after clearance for highly resistant Enterobacteriaceae to 42.6 days (95% CI: 9.7 - ∞), not far from our own estimate [31]. Because of the heterogeneous nature of *E. coli* including several strains with the ability to spread in different settings, acquisition of resistance in a LTCF could lead to a dissemination through the community. Indeed, LTCFs seem to be a reservoir for ESBL-EC resistance. In addition, ESBL-EC has been shown to have a high potential for dissemination through different types of healthcare facilities (including LTCFs and hospitals) and the community, as underlined by a study in which some strains were found in several distinct places such as administrative health areas, nursing homes, and community healthcare centers [32].

Our results suggest varied selection and dissemination patterns according to ESBL-producing species. On the one hand, most ESBL-KP acquisitions cases were observed in a specific

ward, as opposed to broad dissemination of ESBL-EC throughout the entire LTCF. On the other hand, the diversity of resistance profiles was broader for ESBL-EC than for ESBL-KP, suggesting potentially higher diversity of circulating *E. coli* clones, which also agrees with other studies [33]. The 8-fold difference between observed *E. coli* and *K. pneumoniae* importation rates suggests that the majority of ESBL-EC carriers in our study acquired the bacteria in the community. This could explain the low portion of resolved ESBL-EC episodes found in our results [9]. Indeed, several patients sharing similar ESBL-EC isolates in the study could have been colonized through the community before hospitalization, leading to the identification of transmission candidates inside the LTCF but no potential infector over the contact network for these incident-colonization episodes. Another possible explanation for the low ESBL-EC transmission rate along CPIs is that ESBL-EC might have been acquired mostly through endogenous processes (e.g. plasmid exchange within the gut), after potential resistance acquisition from another species or the environment. Indeed, ESBL-EC is known to represent a resistance-gene reservoir in hospitals [34]. Antibiotic exposure could provide yet another explanation for unresolved incident-colonization episodes. Indeed, apparent incident-colonization episodes could in reality be unmasking of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage following antibiotic exposure. In order to investigate the impact of β -lactam use in our study, we calculated, for each incident colonization event, the delay between the last day of antibiotic use and the colonization event day. About 40% of patients involved in colonization events (15/37) had taken β -lactams before they were colonized which represents 27/55 episodes. Interestingly, slightly more of these 27 episodes occurred during the antibiotic treatment for ESBL-EC (5/16 episodes) than for ESBL-KP (3/11 episodes). The mean delay between β -lactam exposure and colonization was also shorter for ESBL-EC (10 days; 95% CI: 2–18) than for ESBL-KP (38 days; 95% CI: 7–68). These numbers suggest that antibiotic use should not have biased our results regarding ESBL-KP. In particular, at most 15% (3/20) of all ESBL-KP episodes occurred during an antibiotic treatment and could thus result from unmasking. Regarding ESBL-EC however, some apparent colonization events that could not be explained by the contact network may indeed turn out to be unmasking events following recent antibiotic use. These results were illustrated by the distribution of delays between antibiotic exposure and incident-colonization episode (S4 Fig). Finally, the definition of incident-colonization episodes, based on one negative swab followed by a positive one, was chosen because of the low number of episodes but did not account for imperfect swab sensitivity, potentially leading to false acquisition events. To ensure that this did not affect our results, a different definition of incident colonization requiring two observed negative swabs followed by a positive one was tested. These results were similar to those obtained with the baseline definition (S5 Fig), although the difference between observed and expected distances for ESBL-KP was not statistically significant at the 95% confidence threshold ($P = 0.078$), probably due to a lack of statistical power (8/10 episodes were resolved).

Herein, ESBL-EC and ESBL-KP were analyzed independently, unlike most previous studies in which ESBL-producing Enterobacteriaceae were considered globally, with no species. Although our approach enabled us to highlight the important dissemination differences between the two bacterial species, between-species gene exchanges within a host's flora were not taken into account, probably contributing to the high unexplained portion of incident-colonization episodes with ESBL-EC. Future studies should be designed to specifically assess that question, which will require detailed data on multiple colonization.

In a previous i-Bird CPIs study [35], potential “superspreader” professions were identified among the hospital staff. Here, we built a generalized linear model (GLM) to explain the risk, for hospital workers, of having had contact with patients who acquired ESBL-EC or ESBL-KP in the 4 preceding weeks, using hospital worker profession (such as nurses, physicians, hospital

porters and so on) as a predictor. This analysis was performed for the 9 isolates that were found to have been acquired by more than one patient (6 ESBL-EC and 3 ESBL-KP). Hospital worker profession was significantly associated with the predicted risk for 6 of these 9 isolates. Interestingly, hospital porters were found to be at increased risk of having had contact with incident cases for 3 out of 6 isolates (OR from 6.8 to 10.3). Being a reeducation staff increased the risk for 2 isolates (OR: 2.6, 95% CI: 1.11–6.05 and OR: 2.8, 95% CI: 1.06–7.49), as were nurses (OR: 2, 95% CI: 1.06–3.78 and OR: 2.3, 95% CI: 1.22–4.42). An in-depth investigation of the i-Bird data also allowed us to identify potential “superspreaders” among the hospital workers, although this was not associated to ESBL-EC or KP specifically. For instance, we found a hospital porter with whom all patients who acquired isolate 1 (an ESBL-EC), as well as all patients who acquired isolate 2 (an ESBL-KP), had had earlier contact. Results from the GLM analysis are available in [S1 Table](#).

This study has several limitations.

First, neither the β -lactamase nor its coding gene were identified (or typed), leading us to propose an ad hoc definition of the most similar isolates based on their phenotypic resistance profiles. As suggested by the sensitivity analyses on this definition, its impact on our main results was low. However, we cannot be sure that similar antibiotic susceptibility profiles mean similar genetic strains. Since phenotypic information is not as precise as comparative genomic, there are multiple ways in which isolates with the same phenotype could belong to different lineages (especially since many resistance mechanisms are co-selected and carried on shared resistance elements). Conversely, different phenotypes could belong to the same lineage (e.g. horizontal gene transfer, alteration of expression of genes). Studies associating data on ESBL species transmission to genotypic and phenotypic information would probably give more information and will be the next step. Still, we believe that our study already provides some valid insight on ESBL-EC and ESBL-KP transmission in LTCFs. In particular, a part of ESBL-KP cases occurred during an outbreak localized in a single ward, the transmission hypothesis was in this case very likely, despite the lack of genotyping information. Moreover, there is a close relationship between *E. coli* genotype and phenotype as some studies show a good probability to predict phenotypic resistance through genotypic analysis for this species [36,37]. Hence, we can assume that using genotyping information might not affect qualitatively our main results on both ESBL-KP and ESBL-EC. A genetic-based definition of strains would probably be more restrictive and lead to more incident-colonization episodes than resistance phenotypes alone, but with fewer resolved episodes.

Second, CPIs capture all interactions at less than 1.5 m, which means that they do not necessarily involve a physical contact, especially when the CPI duration is short. Thus, it is possible that we captured some false positive “contacts”, especially for patients who shared a room. In general, for most patients, it can be expected that those sharing a room had some contacts with the exception of persistent vegetative state (PVS) patients, who probably had little to no physical contacts with other patients, even while inhabiting the same room. Consequently, transmission between this category of patients might be more likely to occur indirectly, via HCWs or the endogenous route, and captured CPIs between them may not necessarily support bacterial spread. Therefore, it is important to note that a large part of the ESBL-KP-acquisition episodes that were resolved, had a potential infector at a distance-1 for PVS patients (7/13 cases were PVS patients), due to an outbreak of ESBL-KP in neurology ward 1 during the 4-month i-Bird study. More detailed observational data would be needed to fully understand this apparent patient-to-patient transmission of ESBL-KP to PVS patients. In contrast, only 1/35 ESBL-EC-acquisition episodes involved a PVS patient. Finally, because the i-Bird study took place in a LTCF, our results may not be generalizable to other healthcare settings, such as

acute care hospitals. As mentioned earlier, resistance acquisition rates may be higher in LTCF, due to the specific dynamics of long-term hospitalization.

Our results have potentially important implications in terms of infection control. Indeed, for ESBL-EC, the most frequently observed case-to-potential infector path was distance-2, with mainly hospital staff intermediaries. Although this might partially reflect the fact that only patients' swabs were tested for Enterobacteriaceae, the observed pattern of contacts in our LTCF (with frequent patient-patient interactions) suggests that many patient-to-patient CPIs did not result in ESBL-EC transmission. That deduction implies that contact precautions, which are currently the most commonly implemented control measure to prevent ESBL-EC spread [38], may not be fully effective. Our results are consistent with earlier analyses and observations [34,39,40]. Tschudin-Setter et al. found that the transmission rate of ESBL-EC was similar before and after discontinuation of contact precautions in an acute care hospital [41]. These results are consistent with those of a 5-year observational study performed by Zahar et al. in two French hospitals, in which there was no evidence of an impact of improved contact precautions on the incidence of ESBL-EC [39]. Finally, in a large-scale American study, Goto et al. found a larger reduction in *Klebsiella spp* bacteremia rates than in *Escherichia coli* bacteremia rates after the implementation of the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* "Prevention and Initiative" program, which involved contact precautions and hand hygiene [42]. To further investigate this question, we developed a compartmental model of ESBL-EC or KP spread within a LTCF, and simulated two illustrative control measures (patient isolation and staff hand hygiene) with parameters estimated from the study data. Our analyses showed that reducing CPIs, especially between patient and staff (through perfect hand hygiene), might decrease the incidence of both ESBL-EC and ESBL-KP, but with a significantly larger reduction for the latter (Fig 2). Similar results were obtained under various scenarios regarding intervention compliance (isolation with 75%, 50% or 25% of patient-patient contacts removed, staff hand hygiene with 75%, 50% or 25% of patient-staff contacts removed) even if the carriage duration was extended (S3 and S6 Figs). Those findings confirmed that contact-precaution strategies are bound to be highly effective at controlling ESBL-KP, while additional measures such as environmental decontamination or antimicrobial stewardship, might be needed for ESBL-EC.

This study, by jointly analyzing longitudinal ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage data with CPI records using radio-frequency identification technology, contributes to our understanding of the dynamics of ESBL-EC and ESBL-KP spread. We showed that CPI information is useful to track ESBL-KP transmission among patients, but not for ESBL-EC. That difference sheds light on the fact that transmission patterns vary according to the species and that species-adapted strategies are needed when aiming to effectively control antibiotic resistance.

Materials and methods

Epidemiological data: The i-Bird study

The i-Bird study was conducted at the Berck-sur-Mer rehabilitation center from May 1 to October 25, 2009, with the first 2 months serving as a pilot phase. Rehabilitation centers often require long inpatient periods, unlike acute-care facilities. All participants, 329 patients and 263 hospital staff, wore a badge-sized wireless sensor to record CPIs throughout the study. During that period, rectal swabs were collected weekly from patients to test for Enterobacteriaceae carriage. On average, participating patients were swabbed on 64% of their weeks of stay in the LTCF. In most cases, the delay between two swabs was 7 days (S7 Fig).

Hospital staff included all health professionals: healthcare workers (HCWs, including nurses, auxiliary nurses, nurse managers and student nurses), reeducation staff (physical and occupational therapists), ancillary hospital staff, physicians, hospital porters, logistic, administrative and animation staff. The LTCF was subdivided into 5 wards, corresponding to medical specialties: neurological rehabilitation (ward 1, 2 and 4), obesity care (ward 3) and geriatric rehabilitation (ward 5).

CPI description

Every 30 s, each wireless sensor recorded the identification number of all other sensors within a radius of less than 1.5 m and time of interaction. Over 4 months, from July to the end of October, 2,740,728 such distinct CPIs were recorded for 592 persons. This CPI-network was then aggregated at the daily level. To describe CPIs, we used two indicators: the number of daily distinct CPIs of a given individual and the daily cumulative duration of CPI between two individuals. The first indicator represents the total number of unique individuals met over a day. Detailed definitions of these indicators are provided in an earlier paper [35].

Microbiological data

Rectal swabs were collected weekly from patients. Briefly, swabs were placed in Stuart's transport medium (500 μ L; Transwab, Medical 90 Wire and Equipment). Each 100- μ L aliquots was plated on selective media for ESBL isolation. The rest of the suspension was then stored at -80°C for further use. Antimicrobial susceptibility testing was done each week for ESBL-producing Enterobacteriaceae, in accordance with national recommendations [43].

Definitions of carriage

For this study, we independently investigated the spread of two distinct Enterobacteriaceae species: ESBL-EC and ESBL-KP.

Most similar isolate definition. Most similar isolates were defined based on their species characterization and phenotype-resistance profile. Because all bacteria were ESBL-producing Enterobacteriaceae, we focused on only 12 antibiotics, including 5 aminoglycosides (kanamycin, gentamicin, tobramycin, netilmicin, and amikacin), 4 fluoroquinolones (nalidixic acid, ofloxacin, levofloxacin, and ciprofloxacin), co-trimoxazole, tetracyclin and fosfomycin. We exclude ESBL selective antibiotics. Clustering analyses confirmed that the resistance profiles to these 12 antibiotics allowed to define clusters of isolates (Section S1 and S8A Figs). In addition, antibiotic susceptibility profiles of isolates were clearly differentiated, with one group dominated by ESBL-EC and the other, more heterogeneous group, had a majority of ESBL-KP (S8B Fig).

Based on those results, we assumed that two ESBL-producing Enterobacteriaceae isolates were the most similar when they belonged to the same species and had the same resistance-sequence status to the 12 selected antibiotics (allowing for R-I or S-I differences for each antibiotic).

Definition of prevalence and incidence. Average weekly prevalence and incidence were determined over the 4-month study period for each ESBL species and each isolate (Section S2). Weekly prevalences were defined as the proportion of colonized patients among swabbed patients during each week of the study period. For weeks with less than 10 swabbed patients the prevalence and the incidence were considered as missing data because of the high uncertainty level in weeks with fewer swabs. We defined an incident-colonization episode for a given week as the isolation from a patient of an isolate or an ESBL species that had not been found in the same patient the preceding week. The weekly incidence was defined as the

number of patients with incident-colonization episodes for a given week, divided by the number of patients not colonized by the same ESBL species or by the most similar isolate in the preceding week.

Definition of “cases”, “transmission candidates” and “potential infectors”. A “case” was defined as a patient with an incident-colonization episode. A “transmission candidate” for a case was defined as a patient who carried the most similar isolate to the case over the preceding 4 weeks (which was the average duration of ESBL carriage in this study). Finally, a case’s “potential infector” was a “transmission candidate” for whom a path linking to the case existed on the CPI-network over the preceding 4 weeks. Thus, potential infectors for a case refer to all individuals who could be at the origin of the transmission to the case through the CPI-network. Among all potential infectors, the closest potential infector was the one with the shortest distance to the incident case. When at least one potential infector was found for a given incident case, this case was classified as “resolved”, otherwise it was “unresolved”.

Definition of importation and acquisition rates. The importation rate represents the proportion of all admitted patients over the 4 months of study who were colonized at admission. The weekly acquisition rate is computed as the number of incident-colonization episodes among included patients over the 4 months of study, divided by the total number of included patients over this period and by the study duration, in weeks (Section S3).

Assessment of the impact of CPIs on transmission of antibiotic resistant bacteria

As described previously [21], the length of the shortest CPI-supported transmission path allows measurement of the link between CPIs and bacterial carriage. We tested whether the observed distances between cases and their closest potential infector in the CPI network were different from those expected under the null hypothesis of independence between CPIs and carriage data.

Observed distance. For each incident-colonization episode, the observed distance was determined as follows: first, we looked for candidate transmitters carrying the most similar isolate during the preceding weeks. Then, for each candidate, we computed the shortest CPI path (i.e. number of edges) to the case over the last 4 weeks and retained the closest potential infector as the one with the shortest CPI path to compute the distance (Fig 3).

Expected distance. For each incident-colonization episode, the expected distance under the null hypothesis was computed through Monte Carlo simulations (Section S4). We randomized all carriage data among the network nodes over the preceding 4 weeks. For each incident-colonization episode, 200 replicates of permuted carriage statuses were obtained. In each permuted dataset, the shortest CPI path was computed as above. The expected distance was then computed by averaging all the shortest lengths of CPI path to this colonization episode.

Statistical test. Finally, for all incident-colonization episodes collected, expected distances and observed distances were compared using the Wilcoxon signed rank paired test.

Sensitivity analyses

To assess the influence of assumptions regarding the most similar isolate definition and colonization duration on the results, CPI-transmission analyses were repeated with different definitions and investigation periods. Five outcome indicators were analyzed: (1) the number of incident-colonization episodes; (2) the percentage of resolved incident-colonization episodes (for which potential infectors had been found); (3) the percentage of resolved episodes over the preceding week, which was calculated as the number of incident-colonization episodes for

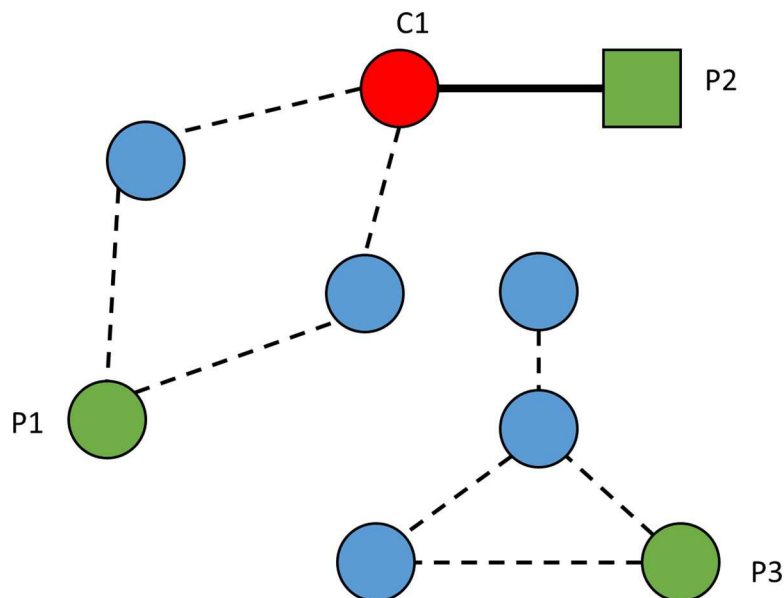


Fig 3. Description of close-proximity interactions (CPIs) and determination of their distances through combined weekly carriage data and CPI-network plots. Circles and rectangles (nodes) represent patients. The red circle C1 represents a case with an incident-colonization episode. Green circles and rectangles P1, P2, P3 represent transmission candidates, who were colonized with the most similar isolate during the preceding 4 weeks. Patients P1 and P2 are potential infectors, as they are connected to the incident case via edges in the CPI network. The closest potential infector is patient P2 (represented by a rectangle). The distance is 1 because no intermediary is present between C1 and P2 (solid black line). Blue circles represent individuals susceptible to colonization.

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006496.g003>

which a potential infector had been found at week 1 divided by the total number of incident-colonization episodes with a potential infector found (Section S5); (4) the ratio of observed versus expected distance-1; and (5) the *P*-value obtained from the Wilcoxon signed rank paired test between observed and expected distances.

First, we compared the five outcome indicators for the results obtained using the initially described most similar isolate definition (baseline) in the analysis with those derived with a stricter definition. In the latter, S-I and I-R differences were taken into account, meaning that for a given incident case, transmission candidates were those carrying the most similar isolates with the exact same phenotypic resistance profile, as opposed to the less strict baseline definition which allowed those I-S and I-R variations.

Then, the impact of the period during which transmission candidates were sought was examined. We repeated the analysis for 2, 3, 4, 8 and the entire 17-weeks study period. The same five indicators were assessed, except for the number of incident-colonization episodes which did not vary according to the considered period duration.

Deterministic model and simulation

We built a susceptible-colonized model of a 128-patient LTCF (mean number of patients per week over the study period), in which susceptible (non-colonized) patients could acquire ESBL-producing Enterobacteriaceae following contact with a colonized patient, at a rate β_B for bacteria *B*. β_B was computed as the product of the pathogen-specific per-contact transmission probability (p_B) by the weekly distinct number of patient-to-patient CPIs at a distance-1 or distance-2 (c_P) observed in the i-Bird CPI-network. Susceptible patients could also become colonized with bacteria *B* at a rate ν_B through the environment or the endogenous route, as

Table 4. Fixed model parameters.

Model parameter	Symbol	Value	Source
Per-contact probability of bacterial transmission			
<i>E. coli</i>	P_{ec}	0.001	Computed (SI S6)
<i>K. pneumoniae</i>	P_{kp}	0.003	
Duration of bacterial colonization (week)			
<i>E. coli</i>	D_{ec}	5.9	Estimated from i-Bird data
<i>K. pneumoniae</i>	D_{kp}	3.2	
Proportion of incident-colonization episodes with a potential infector at a distance ≤ 2			
<i>E. coli</i>	τ_{ec}	0.51	Estimated from i-Bird data
<i>K. pneumoniae</i>	τ_{tk}	0.75	
Weekly incidence rate			
<i>E. coli</i>	i_{ec}	0.0196	Estimated from i-Bird data
<i>K. pneumoniae</i>	i_{kp}	0.0115	
Weekly rate of colonization from the environment or the endogenous route: $v = i \times (1 - \tau)$			
<i>E. coli</i>	v_{ec}	0.0096	Computed
<i>K. pneumoniae</i>	v_{kp}	0.0029	
No. of patients	N	128	Estimated from i-Bird data

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006496.t004>

previously proposed by Bootsma et al. [44]. v_B was computed as the product of the proportion of incident-colonization episodes for which a potential infector was not found at a distance equal or less than 2 ($1 - \tau_B$), by the weekly incidence rate (i_B) of the pathogen observed in the i-Bird data. Colonized patients returned to the susceptible state at a rate γ_B , equal in average to $1/D_B$, where D_B was the duration of bacteria B colonization. The model was parameterized for ESBL-EC or ESBL-KP independently. All parameter values were directly taken from the observed i-Bird study data, except for the per-contact transmission probabilities p_B , which were computed so that the predicted steady-state colonization prevalence reproduced the observed data (Table 1). More model details, including model equations and details of baseline parameter computation, are provided in Section S6.

We compared the impacts of two simple illustrative control measures with varying levels of compliance, leading to 4 scenarios: scenarios 1 and 2, in which a portion of patient-patient CPIs was removed to simulate patient contact isolation (scenario 1: 100%, scenario 2: 50%); and scenarios 3 and 4, in which a portion of patient-staff CPIs were removed to simulate staff hand hygiene (scenario 3: 100%; scenario 4: 50%). For each scenario, the mean number c_p of weekly CPIs under a distance-2 was re-computed from the i-Bird data. The corresponding values are provided in Table 4 and Table 5. All statistical analyses were performed with R version 3.3.2 (<http://www.r-project.org/>).

Table 5. Scenario-related parameters.

Scenario-related parameter	Symbol	Intervention scenarios				
		Baseline	Based on patient case isolation		Based on staff hand hygiene	
		None	100%	50%	100%	50%
No. of distinct CPIs/week at CPI distance ≤ 2	c	81.4	73.8	77.6	55.2	69.6

<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006496.t005>

Ethics

All authorizations were obtained in accordance with French regulations regarding medical research and information processing. All French IRB-equivalent agencies accorded the i-Bird program official approval (CPP 08061; Afssaps 2008-A01284-51; CCTIRS 08.533; CNIL AT/YPA/SV/SN/GDP/AR091118 N°909036). Signed consent by patients and staff was not required according to the French Ethics Committee to which the project was submitted.

Supporting information

S1 Text. Resistance profiles of the acquired isolates and clustering description.

(DOCX)

S2 Text. Prevalence and incidence definition.

(DOCX)

S3 Text. Importation and weekly acquisition rate.

(DOCX)

S4 Text. Pseudo-code for the calculation of the network-associated distance between an incident-colonization episode and potential infector.

(DOCX)

S5 Text. Calculation of the percentage of resolved episodes over the preceding week.

(DOCX)

S6 Text. Mathematical model of bacterial spread within a LTCF: Model representation, equations, computation of the parameters from the i-Bird data and steady state analysis.

(DOCX)

S1 Fig. Summary of the numbers of colonization, admission, acquisition over the 4-months period.

(TIF)

S2 Fig. Number of episodes with a majority of patients or hospital staff intermediaries.

Here, only incident-colonization episodes with a distance-2 to their potential infector are considered. The portions of these episodes in which there is a majority of patients and hospital staff are depicted for (A) ESBL-EC and (B) ESBL-KP. These portions are compared between observed (light grey) and randomly permuted data (dark grey).

(TIFF)

S3 Fig. Cumulative incidence reduction from eleven scenarios of the ESBL-EC and ESBL-KP models. Percentage on the y-axis corresponds to reduction of the cumulative incidence compared to the baseline (scenario with no control measure). In red, percentage of cumulative incidence reduction of ESBL-EC and blue ESBL-KP. Intervention based on patient isolation correspond to a removal of 100%, 75%, 50% and 25% of patient-patient CPIs. Intervention based on staff hand hygiene correspond to a removal of 100%, 75%, 50% and 25% of patient-staff CPIs.

(TIFF)

S4 Fig. Illustration of the time interval between the last antibiotic use and incident-colonization episodes. The distribution of the delay between the last day of antibiotic use and the colonization event day is depicted for both ESBL-EC and ESBL-KP. Delays were shorter for ESBL-EC than for ESBL-KP, leading to fewer swabs in the interval.

(TIFF)

S5 Fig. Distribution of distances between acquisition cases and their closest potential infector with a second definition of incident-colonization episode. Incident-colonization episodes were defined as two negatives swabs followed by one positive swab for a given ESBL-EC or ESBL-KP isolate. Comparison between observed data (light blue) and random permuted data (dark blue). For each incident-colonization case, potential infectors were selected as the closest in the CPI-network of all candidates sharing the most similar isolate as the case in the preceding 4 weeks. (A) ESBL-EC distribution. (B) ESBL-KP distribution. Here distance is the number of edge between two individuals in the network. Because of the few episodes resolved (14/25 and 8/10 for ESBL-EC and ESBL-KP respectively), expected distances were computed as the average of distances obtained from 500 instead of 200 simulations using randomly permuted carriage data.

(TIF)

S6 Fig. Sensitivity analysis of carriage duration in the mathematical model analysis. Different durations of carriage were used: 11.73, 17.60 and 23.47 weeks for ESBL-EC and 6.49, 9.73 and 12.97 weeks for ESBL-KP. The percentage on the y-axis corresponds to the reduction of the cumulative incidence compared to the baseline scenario (with no control measure), for ESBL-EC (in red) or ESBL-KP (in blue). Interventions based on patient isolation correspond to a removal of 100% or 50% of patient-patient CPIs. Intervention based on staff hand hygiene correspond to a removal of 100% or 50% of patient-staff CPIs. The assumed duration of carriage for ESBL-EC and ESBL-KP is mentioned in the grey rectangle at the right of each graph. No matter the duration of carriage, reduction of cumulative incidence is more important for ESBL-KP than for ESBL-EC and more efficient when the intervention is based on staff hand hygiene.

(TIF)

S7 Fig. Distribution of the delay between consecutive patient's swabs. The time interval between two swabs was mostly at 7 days.

(TIFF)

S8 Fig. Resistance profile of ESBL-producing Enterobacteriaceae detected in patients over the study period. (A), Each row represents an isolate identified during the study. Each column represents the phenotype sequence in terms of antibiotic resistance level to each of the 12 tested antibiotics. R, resistant (dark blue). I, intermediate (blue). S, susceptible (light blue) and U unknown (black). Tested antibiotics were penicillins (aminoglycosides (kanamycin (K), gentamicin (GM), tobramycin (TM), netilmicin (NET), amikacin (AN)), fluoroquinolones (nalidixic acid (NA), ofloxacin (OFX), levofloxacin (LVX), ciprofloxacin (CIP)), co-trimoxazole (SXT), tetracyclines (TE) and fosfomycin (FOS). The dendrogram was built from the distances between two phenotype profiles for the 12 antibiotics. (B) The same data is represented with characterization of the species. Blue: ESBL-EC, red: ESBL-KP and green: resistance sequences found in both species. Rectangle heights correspond to the number of individuals each profile was observed in.

(TIF)

S9 Fig. Representation of the model. S and C are the susceptible and colonized compartments. β_B is the weekly effective contact rate, N is the total number of patients within the LTCF, ν_B is the weekly colonization-acquisition rate via the endogenous route or the environment and γ_B is the decolonization rate of bacteria B.

(TIF)

S1 Table. Hospital worker professions associated with having contact with patients who acquired ESBL-EC or ESBL-KP. Generalized linear model performed on 6 isolates involved in the acquisition of more than one patient. P-values were computed with a likelihood ratio test. “Other” gathers administrative, logistic and animation staff.
(DOCX)

Acknowledgments

i-Bird Study Group: Anne Sophie Alvarez (AP-HP, Paris, France), Audrey Baraffe (AP-HP, Paris, France), Mariano Beiró (Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina), Inga Bertucci (AP-HP, Paris, France), Pierre-Yves Boëlle (Univ. Pierre et Marie Curie, Paris, France), Camille Cyncynatus (AbAg, Chilly-Mazarin, France), Florence Dannet (AP-HP, Paris, France), Marie Laure Delaby (AP-HP, Paris, France), Pierre Denys (AP-HP, Paris, France), Matthieu Domenech de Cellès (Univ. Pierre et Marie Curie, Paris, France), Eric Fleury (ENS Lyon, Lyon, France), Antoine Fraboulet (Insa, Lyon, France), Jean-Louis Gaillard (AbAg, Chilly-Mazarin, France), Boris Labrador (AP-HP, Paris, France), Jennifer Lasley (Inserm, Paris, France), Christine Lawrence (AP-HP, Paris, France), Judith Legrand (Univ. Paris Sud, Orsay, France), Odile Le Minor (Institut Pasteur, Paris, France), Caroline Ligier (Institut Pasteur, Paris, France), Lucie Martinet (Inria, Lyon, France), Karine Mignon (AbAg, Chilly-Mazarin, France), Catherine Sacleux (AP-HP, Paris, France), Jérôme Salomon (Cnam, Paris, France), Thomas Obadia (Univ. Pierre et Marie Curie, Paris, France), Marie Perard (AP-HP, Paris, France), Laure Petit (Institut Pasteur, Paris, France) Laetitia Remy (AP-HP, Paris, France), Anne Thiebaut (Inserm, Paris, France), Damien Thomas (AbAg, Chilly-Mazarin, France), Philippe Tronchet (AP-HP, Paris, France), Isabelle Villain (AP-HP, Paris, France).

Author Contributions

Conceptualization: Audrey Duval, Thomas Obadia, Pierre-Yves Boëlle, Eric Fleury, Jean-Louis Herrmann, Didier Guillemot, Laura Temime, Lulla Opatowski.

Data curation: Audrey Duval, Thomas Obadia, Eric Fleury, Jean-Louis Herrmann.

Formal analysis: Audrey Duval, Thomas Obadia.

Funding acquisition: Didier Guillemot.

Investigation: Pierre-Yves Boëlle, Eric Fleury, Jean-Louis Herrmann, Didier Guillemot.

Methodology: Audrey Duval, Thomas Obadia, Pierre-Yves Boëlle, Jean-Louis Herrmann, Laura Temime, Lulla Opatowski.

Project administration: Pierre-Yves Boëlle, Didier Guillemot.

Supervision: Didier Guillemot, Laura Temime, Lulla Opatowski.

Visualization: Audrey Duval.

Writing – original draft: Audrey Duval, Laura Temime, Lulla Opatowski.

Writing – review & editing: Audrey Duval, Thomas Obadia, Pierre-Yves Boëlle, Eric Fleury, Jean-Louis Herrmann, Didier Guillemot, Laura Temime, Lulla Opatowski.

References

1. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: An emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 159–166. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70041-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70041-0) PMID: [18291338](#)
2. World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance. Global Report on Surveillance. Bulletin of the World Health Organization. 2014. <https://doi.org/10.1007/s13312-014-0374-3>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). www.Ecdc.Europa.Eu. 2015. <https://doi.org/10.2900/39777>
4. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. Elsevier Ltd; 2016; 16: 161–168. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7) PMID: [26603172](#)
5. World Health Organization (WHO). Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. 2017. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70222-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70222-1)
6. World Health Organization (WHO). Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2011.
7. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1198–1208. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801> PMID: [24670166](#)
8. Stewardson A, Allignol A, Beyersmann J, Graves N, Schumacher M, Meyer R, et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible 2011: A multicentre retrospective cohort study. *Eurosurveillance*. 2011; 21: 1–12. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.33.30319>
9. Freeman JT, Rubin J, McAuliffe GN, Peirano G, Roberts SA, Drinković D, et al. Differences in risk-factor profiles between patients with ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a multicentre case-case comparison study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014; 3: 27. <https://doi.org/10.1186/2047-2994-3-27> PMID: [25237477](#)
10. Barrat A, Cattuto C, Tozzi AE, Vanhems P, Voirin N. Measuring contact patterns with wearable sensors: Methods, data characteristics and applications to data-driven simulations of infectious diseases. *Clin Microbiol Infect*. European Society of Clinical Infectious Diseases; 2014; 20: 10–16. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12472> PMID: [24267942](#)
11. Friggeri A, Chelius G, Fleury E, Fraboulet A, Mentré F, Lucet JC. Reconstructing social interactions using an unreliable wireless sensor network. *Comput Commun*. Elsevier B.V.; 2011; 34: 609–618. <https://doi.org/10.1016/j.comcom.2010.06.005>
12. Vanhems P, Barrat A, Cattuto C, Pinton JF, Khanafer N, Régis C, et al. Estimating potential infection transmission routes in hospital wards using wearable proximity sensors. *PLoS One*. 2013; 8: e73970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073970> PMID: [24040129](#)
13. Voirin N, Payet C, Barrat A, Cattuto C, Khanafer N, Régis C, et al. Combining high-resolution contact data with virological data to investigate influenza transmission in a tertiary care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015; 36: 254–260. <https://doi.org/10.1017/ice.2014.53> PMID: [25695165](#)
14. Lowery-North DW, Hertzberg VS, Elon L, Cotsonis G, Hilton SA, Vaughns CF, et al. Measuring social contacts in the emergency department. *PLoS One*. 2013; 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070854> PMID: [23990915](#)
15. Machens A, Gesualdo F, Rizzo C, Tozzi AE, Barrat A, Cattuto C. 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. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-185> PMID: [23618005](#)
16. Hertzberg VS, Baumgardner J, Mehta CC, Elon LK, Cotsonis G, Lowery-North DW. Contact networks in the emergency department: Effects of time, environment, patient characteristics, and staff role. *Soc Networks*. Elsevier B.V.; 2017; 48: 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.socnet.2016.08.005>
17. Salathé M, Kazandjieva M, Lee JW, Levis P, Feldman MW, Jones JH. A high-resolution human contact network for infectious disease transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 22020–22025. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009094108> PMID: [21149721](#)
18. Barclay VC, Smieszek T, He J, Cao G, Rainey JJ, Gao H, et al. Positive network assortativity of influenza vaccination at a high school: Implications for outbreak risk and herd immunity. *PLoS One*. 2014; 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087042> PMID: [24505274](#)

19. Stehlé J, Voirin N, Barrat A, Cattuto C, Colizza V, Isella L, et al. Simulation of an SEIR infectious disease model on the dynamic contact network of conference attendees. *BMC Med.* BioMed Central Ltd; 2011; 9: 87. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-87> PMID: [21771290](#)
20. Toth DJA, Leecaster M, Pettey WBP, Gundlapalli A V., Gao H, Rainey JJ, et al. The role of heterogeneity in contact timing and duration in network models of influenza spread in schools. *J R Soc Interface.* 2015; 12. <https://doi.org/10.1098/rsif.2015.0279> PMID: [26063821](#)
21. Obadia T, Silhol R, Opatowski L, Temime L, Legrand J, Thiébaud ACM, et al. Detailed Contact Data and the Dissemination of *Staphylococcus aureus* in Hospitals. *PLoS Comput Biol.* 2015; 11: 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004170> PMID: [25789632](#)
22. Obadia T, Opatowski L, Temime L, Herrmann J-L, Fleury E, Boëlle P-Y, et al. Interindividual Contacts and Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Nested Case-Control Study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015; 8: 1–8. <https://doi.org/10.1017/ice.2015.89>
23. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, Paterson DL, Morris JG, Strauss SM, et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 1347–1350. <https://doi.org/10.1086/522657> PMID: [17968833](#)
24. Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S, Johnson JA, Morris JG, Nemoy LL, et al. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* acquisition. *Am J Infect Control.* 2007; 35: 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.09.011> PMID: [17327188](#)
25. Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ. The transmissibility of antibiotic-resistant Enterobacteriaceae in intensive care units. *Clin Infect Dis.* 2018; 66: 489–493. <https://doi.org/10.1093/cid/cix825> PMID: [29020273](#)
26. Smit PW, Stoesser N, Pol S, Van Kleef E, Oonsivilai M, Tan P, et al. Transmission Dynamics of Hyper-Endemic Multi-Drug Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Southeast Asian Neonatal Unit: A Longitudinal Study With Whole Genome Sequencing. *Front Immunol.* 2018; 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01197> PMID: [29951041](#)
27. 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; 761–767. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.59> PMID: [27052880](#)
28. Lee BY, Bartsch SM, Wong KF, Singh A, Avery TR, Kim DS, et al. The Importance of nursing homes in the spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among hospitals. *Med Care.* 2013; 51: 205–215. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3182836dc2> PMID: [23358388](#)
29. Alves M, Lemire A, Decré D, Margetis D, Bigé N, Pichereau C, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the intensive care unit: Acquisition does not mean cross-transmission. *BMC Infect Dis.* BMC Infectious Diseases; 2016; 16: 147. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1489-z> PMID: [27075040](#)
30. Bilavsky E, Temkin E, Lerman Y, Rabinovich A, Salomon J, Lawrence C, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on admission to rehabilitation centres. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: O804–O810. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12633> PMID: [24674024](#)
31. Haverkate MR, Derde LPG, Brun-buisson C, Bonten MJM, Bootsma MCJ. Duration of colonization with antimicrobial-resistant bacteria after ICU discharge. *Intensive Care Med.* 2014; 564–571. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3225-8> PMID: [24522879](#)
32. Oteo J, Carmen N, Emilia C, Alberto D, Isabel W, Beatriz O, et al. Spread of *Escherichia coli* Strains with High-Level Cefotaxime and Ceftazidime Resistance between the Community, Long-Term Care Facilities, and Hospital Institutions. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 2359–2366. <https://doi.org/10.1128/JCM.00447-06> PMID: [16825350](#)
33. Cholley P, Thouverez M, Gbaguidi-Haore H, Sauget M, Slekovec C, Bertrand X, et al. Hospital cross-transmission of extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Med Mal Infect.* Elsevier Masson SAS; 2013; 43: 331–336. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.06.001> PMID: [23876202](#)
34. Tschudin-Sutter S, Lucet JC, Muters NT, Tacconelli E, Zahar JR, Harbarth S. Contact precautions for preventing nosocomial transmission of extended-spectrum β lactamase-producing *Escherichia coli*: a point/counterpoint review. *Clin Infect Dis.* 2017; 65: 342–347. <https://doi.org/10.1093/cid/cix258> PMID: [28379311](#)
35. Duval A, Obadia T, Martinet L, Boëlle P-Y, Fleury E, Guillemot D, et al. Measuring dynamic social contacts in a rehabilitation hospital: effect of wards, patient and staff characteristics. *Sci Rep.* 2018; 8: 1686. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20008-w> PMID: [29374222](#)
36. Ruppé E, Cherkaoui A, Lazarevic V, Schrenzel J. Establishing Genotype-to-Phenotype Relationships in Bacteria Causing Hospital-Acquired Pneumonia: A Prelude to the Application of Clinical Metagenomics. *Antibiotics.* 2017; <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040030> PMID: [29186015](#)

37. Ruppé E, Cherkaoui A, Girard M, Schicklin S, Lazarevic V, Schrenzel J, et al. From genotype to antibiotic susceptibility phenotype in Enterobacteriaceae: a clinical Perspective. *bioRxiv*. 2018; 33: 1–21. <https://doi.org/10.1101/503607>
38. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20: 1–55. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427> PMID: [24329732](#)
39. Zahar J-R, Poirel L, Dupont C, Fortineau N, Nassif X, Nordmann P. About the usefulness of contact precautions for carriers of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 512. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1244-x> PMID: [26563141](#)
40. Domenech de Cellès M, Zahar J-R, Abadie V, Guillemot D. Limits of patient isolation measures to control extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: model-based analysis of clinical data in a pediatric ward. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 187. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-187> PMID: [23618041](#)
41. Tschudin-Sutter S, Frei R, Friedbert S, Milanka T, Martin C, Anne S, et al. Prospective Validation of Cessation of Contact Precautions for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis*. 2016;22.
42. Goto M, Shea AMJO, Livorsi DJ, Mcdanel JS, Jones MM, Richardson KK, et al. The Effect of a Nationwide Infection Control Program Expansion on Hospital-Onset Gram-Negative Rod Bacteremia in 130 Veterans Health Administration Medical Centers: An Interrupted Time-Series Analysis. 2016; 63. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw423> PMID: [27358355](#)
43. Cavallo J, Chardon H, Chidiac C. Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. *Pathol Biol*. 2005; 243–258. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(03\)00021-9](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(03)00021-9)
44. Bootsma MCJ, Bonten MJM, Nijssen S, Fluit AC, Diekmann O. An algorithm to estimate the importance of bacterial acquisition routes in hospital settings. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 841–851. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm149> PMID: [17644823](#)



CTCmodeler: An Agent-Based Framework to Simulate Pathogen Transmission Along an Inter-individual Contact Network in a Hospital

Audrey Duval¹(✉) , David Smith¹, Didier Guillemot¹,
Lulla Opatowski¹, and Laura Temime^{2,3}

¹ unité B2PHI, Equipe PheMI, Université de Versailles Saint Quentin,
Institut Pasteur, Inserm, 25 rue du docteur roux, 75015 Paris, France
audrey.duval@ens.uvsq.fr

² Laboratoire MESuRS, Conservatoire national des Arts et Métiers,
292 rue Saint Martin, 75003 Paris, France

³ unité PACRI, Institut Pasteur, Cnam,
25 rue du docteur roux, 75015 Paris, France

Abstract. Over the last decade, computational modeling has proved a useful tool to simulate the transmission dynamics of nosocomial pathogens and can be used to predict optimal control measures in healthcare settings. Nosocomial infections are a major public health issue especially since the increase of antimicrobial resistance. Here, we present CTCmodeler, a framework that incorporates an agent-based model to simulate pathogen transmission through inter-individual contact in a hospital setting. CTCmodeler uses real admission, swab and contact data to deduce its own parameters, simulate inter-individual pathogen transmission across hospital wards and produce weekly incidence estimates. Most previous hospital models have not accounted for individual heterogeneity of contact patterns. By contrast, CTCmodeler explicitly captures temporal heterogeneous individual contact dynamics by modelling close-proximity interactions over time. Here, we illustrate the use of CTCmodeler to simulate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* dissemination in a French long-term care hospital, using longitudinal data on sensor-recorded contacts and weekly swabs from the i-Bird study.

Keywords: Agent based model · Hospital · Multiresistant bacteria

1 Introduction

Healthcare-associated infections are an important public health threat in the hospital setting, in particular as a result of increasing selection for bacterial pathogens that are multi-resistant to antibiotics [20, 21]. Effective control strategies are needed to limit the global expansion of multi-resistant pathogens, yet better understanding of the transmission dynamics of nosocomial pathogens is necessary to design and implement optimal strategies.

Mathematical models are useful tools to understand and predict the dynamics of pathogen spread in hospitals [1, 8, 10]. Such models have two main objectives: to describe the epidemiology of pathogen transmission and to assess the impact of control strategies such as hand hygiene, on endemic situations at the hospital scale [4, 12, 16, 17, 19]. The majority of published epidemiological mathematical models are so-called “compartmental” models, which group individuals into compartments according to their epidemic status (e.g. infectious, susceptible or recovered). However, because hospital settings typically host small populations with highly heterogeneous characteristics and behaviors, agent-based models (ABMs) may be more realistic, allowing for stochastic simulation of dynamics at the individual level [2, 3, 6, 9, 11, 13–15, 18].

In this paper, we present a new stochastic ABM set within a framework called CTCmodeler (Clinical Transmission and Contact modeler), which simulates the dissemination of pathogens at the hospital scale. The originality of our model is twofold. First, it explicitly accounts for networks of inter-individual within-hospital contacts. Second, it includes a module that computes model parameters from observed data. Here, we describe the ABM and illustrate the output of CTCmodeler using the example of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) spread in a French long-term stay hospital. For this illustration, the model is informed by detailed data on contacts and MRSA colonization collected over 6 months during the i-Bird study.

2 Methods

2.1 General Framework Description

CTCmodeler consists of three modules: learning, modeling and contact simulation. The learning module estimates parameters from observed data, including pathogen transmission rates, durations of colonization, probabilities of colonization at admission and daily swab frequencies. The modeling module is the ABM, detailed further below. Finally, the contact module simulates contact networks for future predictions. To simulate realistic contacts, this last module computes hourly probabilities of contact between different individual categories from observed contact data provided by the user. The whole framework was programmed in C++ with the repast HPC library 2.2.0 and is illustrated in a class diagram in Fig. 1.

2.2 Overview of the ABM Modeling Module

The modeling module of CTCmodeler has two options. The first option runs the ABM using user-provided data to reproduce and visualize real output. The second option simulates the transmission of a pathogen along the contact network using three sources of input described in further detail below: (i) input parameters that may be estimated from the learning module or directly provided as a csv file by the user, (ii) a contact file that may either be user-provided (based on observed data) or generated by the contact simulation module, and (iii) a patient admission file that can either be user-provided or obtained from the learning module based on real admission data. In the following, we describe the ABM following the ODD protocol of Grimm et al. [7]. R software (version 3.4.2) was used for graphics.

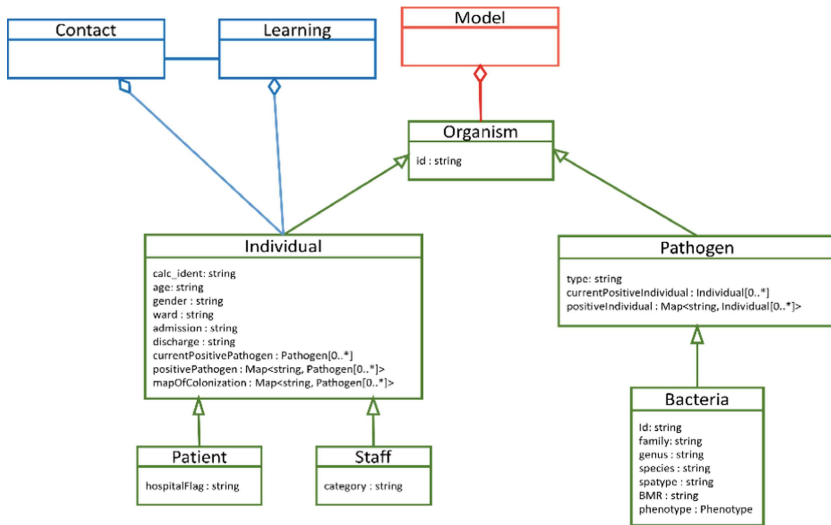


Fig. 1. Simplified class diagram for CTCmodeler. Patient and Staff objects inherit from Individual, which inherits all its common variables from Organism. Bacteria inherits from Pathogen, which also inherits from Organism.

Purpose. The CTCmodeler ABM module simulates nosocomial pathogen transmission between humans, using admission, contact and swab data from any hospital. The main goals are to trace the possible routes of transmission at the individual scale and to describe interaction dynamics between individuals. In the future, potential control measures can be implemented in the ABM.

Entities, State Variables and Scales. Figure 1 summarizes all agent variables in a simplified class diagram. The ABM has a main abstract class, the Organism agent, which is split into the Individual and Pathogen classes. Individual class has two children, Patient and Staff classes, which inherit some common variables from Individual, while Pathogen class is composed of a Bacteria class only. Each class has its own set of variables. The unique id variable characterizes each object during the simulation. Common variables for individuals are hospital anonymous number, age, gender, status (patient or staff), admission date, discharge date, allocated ward, a map of colonization, current positive pathogens and positive pathogens. Current positive pathogens lists all pathogens carried by the individual at a given point in time. Positive pathogens is a container with dates of swabs undergone by the individual and a list of pathogens carried at each swab date. The map of colonization contains decolonization dates for each pathogen carried by the individual. Patient class also includes a hospital flag variable, which describes the reason for hospitalization, while the staff class also includes a category variable, which describes that individual's occupation (nurse, hospital porter, physician, etc.).

Common variables for Pathogen class are the type (bacteria), positive individuals and current positive individuals. Current positive individuals lists all individuals who

carry the pathogen at a given point in time. Positive individuals is a container with the last individual date of carriage and the corresponding individual. Bacteria class-specific variables are id, family, genus, species, spatype, MRB (type of multiresistance) and phenotypes. The learning module of CTCmodeler computes environmental parameters such as the transmission rate, the colonization at admission rate, the colonization duration and the patient and staff daily probabilities of getting swabbed.

Scales. ABM timescales are set by the user, including simulation dates and time step size. At each time step, the model builds a contact between any two individuals. The computer code for CTCmodeler is fully parallelized, with separate processes for each hospital ward. Hence, a distinct computer process is associated with each ward. For example, if the hospital has three wards, the program will have three processes in which individuals will be scattered. At the beginning of the model, corresponding ward-processes receive newly admitted individuals. The simulator also adds pathogens carried by the newly added individual's process if she/he acquires new ones. At each time step, an individual has contacts with another individual through a network space based on the contact file.

Process Overview and Scheduling. Simulations are run on three time levels: weeks, days and time steps.

Weeks. Each week, the simulation chooses which individuals to swab. Selected individuals only have a single swab day. This is based on the learning module of CTCmodeler, which computes the mean and standard deviation from the swab distribution of each swab day from provided data. On each simulation day, the model chooses a set of individuals thanks to a normal distribution deduced from mean and standard deviation of the corresponding day of the week.

Days. The model performs four actions on each day: add, remove, swab and decolonize individuals. Individuals are added or removed based on daily admissions and discharges listed in the admission file. Readmissions are possible during the simulation for both patients and staff. When individuals leave the simulation, they go into a transitory container to keep track of their information (e.g. colonization status). The model simulates swabs for each individual listed among a set determined weekly. Finally, colonization is cleared ("decolonization") for each pathogen carried by a given individual if the current simulation date matches the patient's decolonization date (stored in the map of colonization for all pathogens stored inside current positive pathogens).

Time Step. At each time step, the model simulates contacts and possible pathogen transmission events between individuals. Users choose the time step that corresponds to the contact frequency recorded in the contact file. The model builds an edge if two individuals are in contact. Colonized individuals can transmit all the pathogens they carry (i.e. all pathogens listed in current positive pathogen) with the transmission rate either (i) previously determined by the learning module of the framework or (ii) user-defined. The transmission rate is different for each couple (patient-to-patient, staff-to-patient, patient-to-staff and staff-to-staff). When a contact results in a new colonization, the duration of this colonization is randomly drawn from a Gamma distribution.

The shape and scale parameters of this distribution are deduced from the mean and standard deviation calculated from real data or user-defined in the learning module of the framework.

2.3 Design Concept

Interaction. Two types of interactions occur during the simulation.

Inter-individual Contacts. The ABM uses the contact file to link individuals during the simulation. At each time step, the model reads the file and adds an edge to the network.

Inter-individual Transmission. Colonized individuals can transmit their pathogens to a susceptible individual through the contact network. The transmission rate may either be user-defined or calculated from the learning module of CTCmodeler. In the latter case, it is computed from the observed data as,

$$T_{c1-c2} = \sum_{s=1}^S \frac{A_s}{\sum_{n=1}^N C_{c1-c2,s-n}} \quad (1)$$

Where T_{c1-c2} represents the transmission rate between an individual from category 1 (e.g. patient) and another individual from category 2. S is the total number of weeks, A_s is the number of acquisitions observed during week s and $C_{c1-c2,s-n}$ is the cumulative duration of contacts between colonized individuals from category 1 and non-colonized individuals from category 2 during weeks $s - n$. N is the number of previous weeks that are taken into account.

For each interaction, the transmission rate is multiplied by the duration of the contact. If desired, the model can incorporate transmission rate saturation for longer contacts. This option (named duration threshold) is done by using $1 + \log(\sum_{n=1}^N C_{c1-c2,s-n})$ as the denominator in T_{c1-c2} .

Stochasticity. Colonization duration, transmission rate, swab day of week probabilities and colonization at admission are randomly drawn from probability distributions during the simulation. Moreover, admission and discharge rates, as well as contacts, are randomly simulated when the user does not choose to read them directly from observed data.

Observations. The model predicts weekly incidence of pathogen acquisition, calculated as the number of new acquisitions at week s divided by the number of negatively swabbed individuals during week $s - 1$. To account for possible lack of swab sensitivity, the user may also choose to define a new acquisition as a positive swab following two negative swabs. In this case, the number of new acquisitions at week s is divided by the number of negatively swabbed individuals during both weeks $s - 1$ and $s - 2$.

2.4 Details

Initialization. Before the first time step, the initial number of colonized individuals is determined. When a swab file is available, the model observes the number of colonized swabbed individuals at time 0 and estimates the number of colonized non-swabbed

individuals based on proportions of colonized swabbed patients and staff. When no swab data is available, the number of colonized individuals is computed from a user-defined number. Initially colonized individuals of each category are chosen at random.

Input. The three input files needed to run the ABM (admission, contact and parameter files) can either be user-provided or computed by the framework from the learning and contact modules. The admission file lists dates of hospital arrival and departure for all individuals included in a simulation. When not user-provided, admission files are randomly simulated based on daily admission and discharge rates for each category of individuals. The contact file lists all unsymmetrized contacts that occur between patients and staff over time during simulations. When not user-provided, contact files are randomly simulated using contact probabilities between individual categories. These contact probabilities may change depending on the hour of the day and on the type of day (weekday vs. weekend). The parameter file gathers all parameter values that the ABM needs. When not user-provided, these parameter values are computed from observed contact, admission and swab data.

3 Results

3.1 Data

Data from the i-Bird study of nosocomial pathogen transmission were used in this illustrative example of CTCmodeler. This study took place at Berck-sur-Mer in a French long-term care facility (LTCF) from the beginning of May to the end of October 2009, with the first two months as a pilot phase.

During July to October, 95% of patients and hospital staff carried an RFID sensor. Sensors recorded all close proximity (<1.5 m) interactions occurring in the 5 wards of the hospital every 30 s over this 4-month period. The 5 wards were specialized in neurology rehabilitation, geriatric rehabilitation, nutrition and post-operation rehabilitation. The staff population was heterogeneous and included nurses, auxiliary nurses, hospital porters, physicians, administration and animation staff, etc. This diversity entailed idiosyncratic contact dynamics, with many patient-to-patient, patient-to-physician and patient-to-hospital porters' contacts, as described in an earlier paper [5].

Moreover, over the entire study period, dedicated nurses swabbed patients and hospital staff weekly for MRSA colonization.

For this illustration, we used the i-Bird data to simulate MRSA spread in the hospital from July 6, 2009 to the September 28, 2009. During this period, sensors recorded 1,147,005 contacts and dedicated nurses swabbed 505 individuals (264 of whom were found to carry MRSA at some point during the study).

3.2 Input and Parameters

CTCmodeler was run using the i-Bird user-contact data file as the contact file to create the contact network. Individual admissions and discharges reproduced the observed data stored in the i-Bird user-admission file. The learning module calculated transmission rates, means and standard deviations of the colonization duration distribution

and daily swab probabilities, based on i-Bird user-admission and i-Bird user-swab files. Finally, for these simple simulations, admission and contact file were user-provided and parameters file was deduced from the learning module. Table 1 summarizes all rates, probabilities and parameters deduced by the learning part (included in the parameters file) and used by the modeling part in this illustrative example. For this example, we assumed that an acquisition episode occurred when the individual had two negative swabs followed by a positive one. We also chose to focus on first acquisitions only (without possible recolonization). Second, the ABM used the computed patient-to-patient, patient-to-staff, staff-to-patient and staff-to-staff transmission rates to simulate pathogen transmission. We used a threshold to saturate patient-to-staff and staff-to-staff transmission rates with time. The i-Bird data is composed of 5 wards and 1 artificial ward (with all mobile workers) and hence 6 processes were used for simulations. Thanks to the Repast HPC library, processes were run in parallel and computationally efficient (approximate runtime of 10 min).

Table 1. Model parameters

Variable	Value
<i>Transmission rates</i>	
Patient-to-patient	0.000009
Patient-to-staff	0.133615
Staff-to-patient	0.000509
Staff-to-staff	0.136793
<i>Colonized at admission rates</i>	
Patient	0.21
Staff	0.33
<i>Colonization duration (days)</i>	
Patient mean (sd)	32 (771)
Staff mean (sd)	27 (561)
<i>Patient daily swab (%)</i>	
Monday mean (sd)	60.7 (15.1)
Tuesday mean (sd)	34.9 (10.7)
Wednesday mean (sd)	14.5 (10.4)
Thursday mean (sd)	4.1 (2.8)
<i>Staff daily swab (%)</i>	
Monday mean (sd)	24.2 (10.1)
Tuesday mean (sd)	12.0 (4.1)
Wednesday mean (sd)	7.4 (4.3)
Thursday mean (sd)	10.2 (2.1)

3.3 Output

Simulations started with 387 individuals, 151 patients and 236 hospital staff. Among them, 84 swabbed individuals (40 patients and 44 staff) were colonized with MRSA on the first day. Figure 2 depicts the predicted incidence of MRSA colonization over time

within the entire hospital, compared with observed data collected during the i-Bird study. We computed 95% prediction bands, i.e. bands that cover 95% of model output obtained over 500 stochastic model simulation. These 95% prediction bands include all the observed data points (red points), thus validating the model predictions.

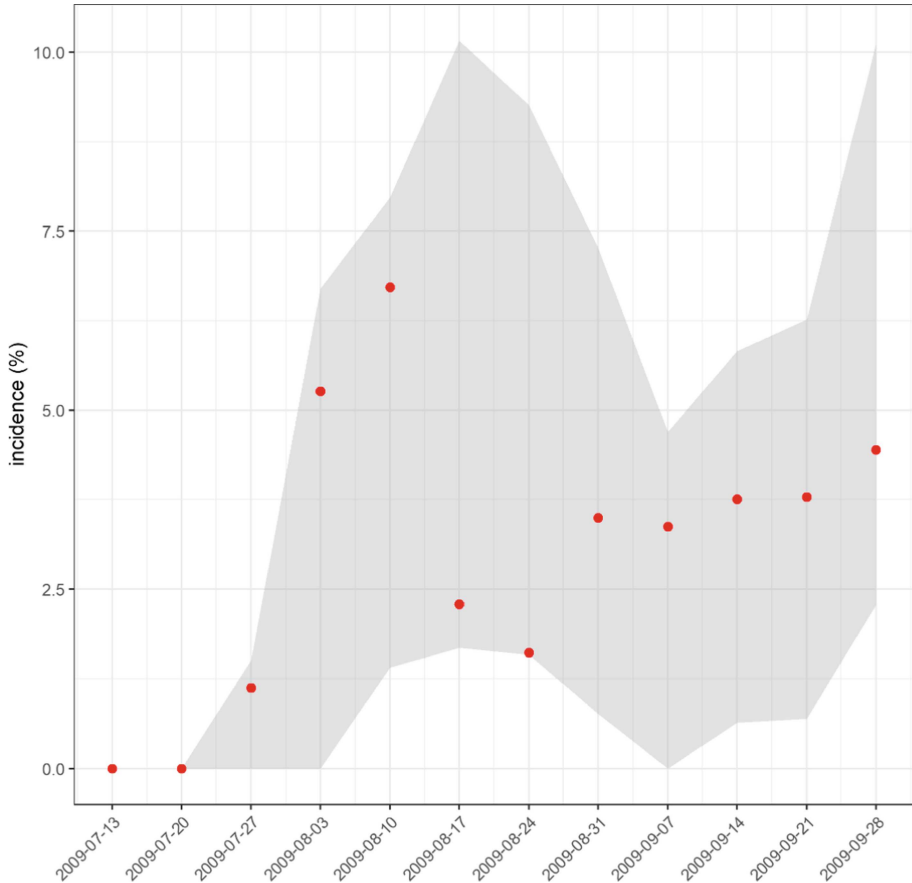


Fig. 2. Weekly incidence of MRSA colonization at the hospital scale. Red points represent the observed incidence in the i-Bird data. Grey bands correspond to the 95% prediction bands obtained with 500 ABM simulations. Incidence is in percentage of individuals found negative over the two previous weeks. Consequently, the first two data points are at 0.

4 Discussion

In this paper, we introduce CTCmodeler, a framework that simulates individual interactions and pathogen transmission in a hospital setting using an agent-based modeling approach. The main originality of this framework is to explicitly account for the inter-individual contact network within the hospital. This allows for tracing of

transmission routes and makes the model realistic in terms of interaction mixing, as compared to most previously published models of nosocomial pathogen spread. Multiple options make the model flexible, such as the option for users to enter their own parameter values to input real data, allowing CTCmodeler to calculate relevant hospital parameters and run corresponding simulations.

The MRSA example we present illustrates how the model can be used to simulate the dissemination of a resistant bacteria through inter-individual contacts in a 5-ward long-term care facility. The framework calculated all needed parameters from real data and then simulated acquisition incidence over a 4-month period. The results obtained show that model predictions are consistent with the observed data. Indeed, the first two points are at zero because of the definition of acquisition chosen. The 500-simulations 95% prediction bands include all incidence points showing that the model can predict MRSA acquisition.

The current version of CTCmodeler has several limitations.

The first limitation is the assumption that pathogens spread exclusively through inter-individual contacts. This allows simulating the contact-mediated dissemination of pathogens such as MRSA or influenza, but would not work for pathogens spread through the environment for instance. Future extensions of the ABM should include the possibility of environmental contamination.

In addition, the model may be used to simulate multiple pathogens simultaneously, but without allowing for interactions between these pathogens (e.g. exchange of a resistance plasmid between two bacteria).

Lastly, although its ability to acquire parameters directly from observed data is among our model's strengths, it also makes it dependent on the precision of these data. When the ABM is used with parameters directly computed from real data files, any incorrect data entry will automatically affect simulations. Moreover, observed "contact" data often reflects close interactions, rather than actual skin-to-skin contacts, as was the case in the i-Bird study. In that case, these "contacts" may not necessarily facilitate pathogen transmission.

In conclusion, CTCmodeler has the potential to be a useful tool to predict pathogen transmission dynamics in a realistic, dynamic hospital setting. Future versions of the framework will include a wide array of control measures, such as hand hygiene, staff cohorting or antibiotic exposure and stewardship, allowing CTCmodeler to be used for public health decision making.

Acknowledgments. i-Bird Study Group: Anne Sophie Alvarez (AP-HP, Paris, France), Audrey Baraffe (AP-HP, Paris, France), Mariano Beiró (Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina), Inga Bertucci (AP-HP, Paris, France), Pierre-Yves Boëlle (Univ. Pierre et Marie Curie, Paris, France), Camille Cyncynatus (AbAg, Chilly-Mazarin, France), Florence Dannet (AP-HP, Paris, France), Marie Laure Delaby (AP-HP, Paris, France), Pierre Denys (AP-HP, Paris, France), Matthieu Domenech de Cellès (Univ. Pierre et Marie Curie, Paris, France), Eric Fleury (ENS Lyon, Lyon, France), Antoine Fraboulet (Insa, Lyon, France), Jean-Louis Gaillard (AbAg, Chilly-Mazarin, France), Boris Labrador (AP-HP, Paris, France), Jennifer Lasley (Inserm, Paris, France), Christine Lawrence (AP-HP, Paris, France), Judith Legrand (Univ. Paris Sud, Orsay, France), Odile Le Minor (Institut Pasteur, Paris, France), Caroline Ligier (Institut Pasteur, Paris, France), Lucie Martinet (Inria, Lyon, France), Karine Mignon (AbAg,

Chilly-Mazarin, France), Catherine Sacleux (AP-HP, Paris, France), Jérôme Salomon (Cnam, Paris, France), Thomas Obadia (Univ. Pierre et Marie Curie, Paris, France), Marie Perard (AP-HP, Paris, France), Laure Petit (Institut Pasteur, Paris, France) Laeticia Remy (AP-HP, Paris, France), Anne Thiebaut (Inserm, Paris, France), Damien Thomas (AbAg, Chilly-Mazarin, France), Philippe Tronchet (AP-HP, Paris, France), Isabelle Villain (AP-HP, Paris, France).

References

1. Assab, R., 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)
2. Barnes, S.L., et al.: The impact of reducing antibiotics on the transmission of multidrug-resistant organisms. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **38**(6), 663–669 (2017)
3. Caudill, L., Lawson, B.: A unified inter-host and in-host model of antibiotic resistance and infection spread in a hospital ward. *J. Theor. Biol.* **421**, 112–126 (2017)
4. de Freitas DalBen, M., et al.: A model-based strategy to control the spread of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: simulate and implement. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **37**(11), 1315–1322 (2016)
5. Duval, A., et al.: Measuring dynamic social contacts in a rehabilitation hospital: effect of wards, patient and staff characteristics. *Sci. Rep.* **8**(1), 1686 (2018)
6. Ferrer, J., et al.: Nosolink: an agent-based approach to link patient flows and staff organization with the circulation of nosocomial pathogens in an intensive care unit. *Proc. Comput. Sci.* **18**, 1485–1494 (2013)
7. Grimm, V., et al.: A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecol. Model.* **198**(1), 115–126 (2006)
8. Grundmann, H., Hellriegel, B.: Mathematical modelling: a tool for hospital infection control. *Lancet Infect. Dis.* **6**(1), 39–45 (2006)
9. Hotchkiss, J.R., et al.: An agent-based and spatially explicit model of pathogen dissemination in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* **33**(1), 168–176 (2005). Discussion 253–254
10. van Kleef, E., et al.: Modelling the transmission of healthcare associated infections: a systematic review. *BMC Infect. Dis.* **13**, 294 (2013)
11. Laskowski, M., et al.: Agent-based modeling of the spread of influenza-like illness in an emergency department: a simulation study. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* **15**(6), 877–889 (2011)
12. McBryde, E.S., et al.: A stochastic mathematical model of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* transmission in an intensive care unit: predicting the impact of interventions. *J. Theor. Biol.* **245**(3), 470–481 (2007)
13. Meng, Y., et al.: An application of agent-based simulation to the management of hospital-acquired infection. *J. Simul.* **4**(1), 60–67 (2010)
14. Milazzo, L., et al.: Modelling of healthcare-associated infections: a study on the dynamics of pathogen transmission by using an individual-based approach. *Comput. Methods Program. Biomed.* **104**(2), 260–265 (2011)
15. Ong, B.S., Chen, M., Lee, V., Tay, J.C.: An individual-based model of influenza in nosocomial environments. In: Bubak, M., van Albada, G.D., Dongarra, J., Sloot, P.M.A. (eds.) ICCS 2008. LNCS, vol. 5101, pp. 590–599. Springer, Heidelberg (2008). https://doi.org/10.1007/978-3-540-69384-0_64

16. Pittet, D., et al.: Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect. Dis.* **6**(10), 641–652 (2006)
17. Temime, L., et al.: Peripartetic health-care workers as potential superspreaders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106**(43), 18420–18425 (2009)
18. Triola, M.M., Holzman, R.S.: Agent-based simulation of nosocomial transmission in the medical intensive care unit. In: *Proceedings of the 16th IEEE Symposium Computer-Based Medical Systems*, pp. 284–288 (2003)
19. Ueno, T., Masuda, N.: Controlling nosocomial infection based on structure of hospital social networks. *J. Theor. Biol.* **254**(3), 655–666 (2008)
20. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO (2014)
21. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. ECDC (2018)

Bibliographies

1. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations : December 2014. Review on Antimicrobial Resistance; 2014.
 2. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387: 176–187. doi:10.1016/S0140-6736(15)00473-0
 3. Olesen SW, Barnett ML, MacFadden DR, Brownstein JS, Hernández-Díaz S, Lipsitch M, et al. The distribution of antibiotic use and its association with antibiotic resistance. *eLife*. 2018;7: e39435. doi:10.7554/eLife.39435
 4. Pulcini C, Cua E, Lieutier F, Landraud L, Dellamonica P, Roger PM. Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26: 277–280. doi:10.1007/s10096-007-0277-5
 5. Havers FP, Hicks LA, Chung JR, Gaglani M, Murthy K, Zimmerman RK, et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw Open*. 2018;1: e180243–e180243. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0243
 6. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13: 1057–1098. doi:10.1016/S1473-3099(13)70318-9
 7. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112: 5649–5654. doi:10.1073/pnas.1503141112
 8. Pomba C, Rantala M, Greko C, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, et al. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72: 957–968. doi:10.1093/jac/dkw481
 9. Jutkina J, Marathe NP, Flach C-F, Larsson DGJ. Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. *Science of The Total Environment*. 2018;616–617: 172–178. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.10.312
 10. Kampf G. Biocidal Agents Used for Disinfection Can Enhance Antibiotic Resistance in Gram-Negative Species. *Antibiotics*. 2018;7: 110. doi:10.3390/antibiotics7040110
 11. Lübbert C, Baars C, Dayakar A, Lippmann N, Rodloff AC, Kinzig M, et al. Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens. *Infection*. 2017;45: 479–491. doi:10.1007/s15010-017-1007-2
 12. Windels EM, Michiels JE, Fauvart M, Wenseleers T, Bergh BV den, Michiels J. Bacterial persistence promotes the evolution of antibiotic resistance by increasing survival and mutation rates. *The ISME Journal*. 2019;13: 1239. doi:10.1038/s41396-019-0344-9
 13. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*. 2017;10: 369–378. doi:10.1016/j.jiph.2016.08.007
 14. Maugat S, Berger-Carbonne A. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : une infection évitée, c'est un antibiotique préservé ! 2018. Available: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies->
-

- infectieuses/2018/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-une-infection-evitee-c-est-un-antibiotique-preserve
15. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2010;74: 417–433. doi:10.1128/MMBR.00016-10
 16. Ruppé E. Épidémiologie des bêta-lactamases à spectre élargi : l'avènement des CTX-M. *Antibiotiques*. 2010;12: 3–16. doi:10.1016/j.antib.2010.01.003
 17. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*. 2015;13: 42–51. doi:10.1038/nrmicro3380
 18. Dumitrescu O, Dauwalder O, Boisset S, Reverdy M-É, Tristan A, Vandenesch F. Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* - Les points-clés en 2010. *Med Sci (Paris)*. 2010;26: 943–949. doi:10.1051/medsci/20102611943
 19. Abraham EP, Chain E. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. *Nature*. 1940;146: 837. doi:10.1038/146837a0
 20. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The New β -Lactamases. *New England Journal of Medicine*. 2005;352: 380–391. doi:10.1056/NEJMra041359
 21. World Health Organization. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. World Health Organization; 2011. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/80135>
 22. Prévention des infections nosocomiales. WHO; 2008 p. 80. Available: https://www.who.int/publications/list/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.12/fr/
 23. Infection nosocomiale : définition, fréquence et risque. Lyon : C.CLIN Sud-Est; 2004. Available: <http://fulltext.bdsp.chesp.fr/Nosobase/Recommandations/13685.pdf>
 24. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370: 1198–1208. doi:10.1056/NEJMoa1306801
 25. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin M-H, et al. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA*. 1995;274: 639–644. doi:10.1001/jama.1995.03530080055041
 26. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases*. 2008;8: 159–166. doi:10.1016/S1473-3099(08)70041-0
 27. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO; 2014. Available: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
 28. Weist K, Högberg LD. ECDC publishes 2015 surveillance data on antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in Europe. *Euro Surveill*. 2016;21. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.46.30399
 29. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16: 161–168. doi:10.1016/S1473-3099(15)00424-7
-

30. Albrich WC, Harbarth S. Health-care workers: source, vector, or victim of MRSA? *The Lancet Infectious Diseases*. 2008;8: 289–301. doi:10.1016/S1473-3099(08)70097-5
 31. Haverkate MR, Derde LPG, Brun-Buisson C, Bonten MJM, Bootsma MCJ. Duration of colonization with antimicrobial-resistant bacteria after ICU discharge. *Intensive Care Med*. 2014;40: 564–571. doi:10.1007/s00134-014-3225-8
 32. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 2006;6. doi:10.1186/1471-2334-6-130
 33. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO; Available: <http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
 34. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Available: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
 35. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19: 56–66. doi:10.1016/S1473-3099(18)30605-4
 36. Arnaud I, Jarlier V. Surveillance des bactéries multiresistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin : résultats 2016; 2018. Available: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-des-bacteries-multiresistantes-dans-les-etablissements-de-sante-en-France>
 37. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017 / 2018. Santé Publique France; 2018. Available: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2017>
 38. Opatowski M, Tuppin P, Cosker K, Touat M, Lagasnerie GD, Guillemot D, et al. Hospitalisations with infections related to antimicrobial-resistant bacteria from the French nationwide hospital discharge database, 2016. *Epidemiology & Infection*. 2019;147. doi:10.1017/S0950268819000402
 39. Touat M, Opatowski M, Brun-Buisson C, Cosker K, Guillemot D, Salomon J, et al. A Payer Perspective of the Hospital Inpatient Additional Care Costs of Antimicrobial Resistance in France: A Matched Case–Control Study. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018 [cited 1 May 2019]. doi:10.1007/s40258-018-0451-1
 40. Wang R, Dorp L van, Shaw LP, Bradley P, Wang Q, Wang X, et al. The global distribution and spread of the mobilized colistin resistance gene *mcr-1*. *Nature Communications*. 2018;9: 1179. doi:10.1038/s41467-018-03205-z
 41. Bourrel AS, Poirel L, Royer G, Darty M, Vuillemin X, Kieffer N, et al. Colistin resistance in Parisian inpatient faecal *Escherichia coli* as the result of two distinct evolutionary pathways. *J Antimicrob Chemother*. [cited 1 May 2019]. doi:10.1093/jac/dkz090
 42. Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices sur les principales composantes des programmes de prévention et de contrôle des infections au niveau national et au niveau des établissements de soins de courte durée. Geneva: WHO; Report No.: 9789242549928. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272850>
 43. WHO guidelines on hand hygiene in health care. WHO; 2009. Available: <https://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en/>
-

44. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO; 2015. Available: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>
 45. ECDC. EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. Commission notice. 2017; 12.
 46. Fournier S. Maîtrise des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe). Journal des Anti-infectieux. 2014;16: 80–88. doi:10.1016/j.antinf.2014.03.003
 47. Mieux prescrire les antibiotiques pour les infections respiratoires hautes et les infections urinaires. Haute Autorité de Santé; 2016. Available: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2723930/fr/mieux-prescrire-les-antibiotiques-pour-les-infections-respiratoires-hautes-et-les-infections-urinaires
 48. Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours. Haute Autorité de Santé; 2014 Feb. Available: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1723138/fr/principes-generaux-et-conseils-de-prescription-des-antibiotiques-en-premier-recours
 49. Liste des antibiotiques critiques - actualisation 2015. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; Available: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Les-antibiotiques-consideres-comme-critiques-premieres-reflexions-sur-leur-caracterisation-Point-d-information>
 50. Albert R, Barabási A-L. Statistical mechanics of complex networks. Rev Mod Phys. 2002;74: 47–97. doi:10.1103/RevModPhys.74.47
 51. Newman M. Networks: An Introduction. Oxford ; New York: OUP Oxford; 2010.
 52. Danon L, Ford AP, House T, Jewell CP, Keeling MJ, Roberts GO, et al. Networks and the Epidemiology of Infectious Disease. Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 2011;2011: 1–28. doi:10.1155/2011/284909
 53. Bellman R. On a routing problem. Quart Appl Math. 1958;16: 87–90. doi:10.1090/qam/102435
 54. Ford LR. Network flow theory. Rand Corp; 1956.
 55. Moore EF. The Shortest Path Through a Maze. Bell Telephone System.; 1959.
 56. Keeling MJ, Eames KTD. Networks and epidemic models. Journal of The Royal Society Interface. 2005;2: 295–307. doi:10.1098/rsif.2005.0051
 57. Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of ‘small-world’ networks. Nature. 1998;393: 440. doi:10.1038/30918
 58. Obadia T, Silhol R, Opatowski L, Temime L, Legrand J, Thiébaud ACM, et al. Detailed Contact Data and the Dissemination of *Staphylococcus aureus* in Hospitals. Salathé M, editor. PLOS Computational Biology. 2015;11: e1004170. doi:10.1371/journal.pcbi.1004170
 59. Beauguitte L, Ducruet C. Scale-free, small-world networks et géographie. 2011. Available: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-00601211>
 60. Barabási A-L, Albert R. Emergence of Scaling in Random Networks. Science. 1999;286: 509–512. doi:10.1126/science.286.5439.509
 61. Read JM, Edmunds WJ, Riley S, Lessler J, Cummings DAT. Close encounters of the infectious kind: methods to measure social mixing behaviour. Epidemiology and Infection. 2012;140: 2117–2130. doi:10.1017/S0950268812000842
-

62. Eames K, Bansal S, Frost S, Riley S. Six challenges in measuring contact networks for use in modelling. *Epidemics*. 2015;10: 72–77. doi:10.1016/j.epidem.2014.08.006
 63. Polgreen PM, Tassier TL, Pemmaraju SV, Segre AM. Prioritizing Healthcare Worker Vaccinations on the Basis of Social Network Analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2010;31: 893–900. doi:10.1086/655466
 64. Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, et al. Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases. Riley S, editor. *PLoS Medicine*. 2008;5: e74. doi:10.1371/journal.pmed.0050074
 65. Assab R, Temime L. The role of hand hygiene in controlling norovirus spread in nursing homes. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16: 395. doi:10.1186/s12879-016-1702-0
 66. Cattuto C, Van den Broeck W, Barrat A, Colizza V, Pinton J-F, Vespignani A. Dynamics of Person-to-Person Interactions from Distributed RFID Sensor Networks. Neylon C, editor. *PLoS ONE*. 2010;5: e11596. doi:10.1371/journal.pone.0011596
 67. Lowery-North DW, Hertzberg VS, Elon L, Cotsonis G, Hilton SA, Vaughns CF, et al. Measuring Social Contacts in the Emergency Department. Sueur C, editor. *PLoS ONE*. 2013;8: e70854. doi:10.1371/journal.pone.0070854
 68. Lucet J-C, Laouenan C, Chelius G, Veziris N, Lepelletier D, Friggeri A, et al. Electronic Sensors for Assessing Interactions between Healthcare Workers and Patients under Airborne Precautions. Colizza V, editor. *PLoS ONE*. 2012;7: e37893. doi:10.1371/journal.pone.0037893
 69. Vanhems P, Barrat A, Cattuto C, Pinton J-F, Khanafer N, Régis C, et al. Estimating Potential Infection Transmission Routes in Hospital Wards Using Wearable Proximity Sensors. Viboud C, editor. *PLoS ONE*. 2013;8: e73970. doi:10.1371/journal.pone.0073970
 70. Champredon D, Najafi M, Laskowski M, Chit A, Moghadas SM. Individual movements and contact patterns in a Canadian long-term care facility. *AIMS Public Health*. 2018;5: 111–121. doi:10.3934/publichealth.2018.2.111
 71. Hornbeck T, Naylor D, Segre AM, Thomas G, Herman T, Polgreen PM. Using sensor networks to study the effect of peripatetic healthcare workers on the spread of hospital-associated infections. *J Infect Dis*. 2012;206: 1549–1557. doi:10.1093/infdis/jis542
 72. Isella L, Romano M, Barrat A, Cattuto C, Colizza V, Van den Broeck W, et al. Close Encounters in a Pediatric Ward: Measuring Face-to-Face Proximity and Mixing Patterns with Wearable Sensors. Cowling B, editor. *PLoS ONE*. 2011;6: e17144. doi:10.1371/journal.pone.0017144
 73. Mastrandrea R, Soto-Aladro A, Brouqui P, Barrat A. Enhancing the evaluation of pathogen transmission risk in a hospital by merging hand-hygiene compliance and contact data: a proof-of-concept study. *BMC Research Notes*. 2015;8: 426. doi:10.1186/s13104-015-1409-0
 74. Voirin N, Payet C, Barrat A, Cattuto C, Khanafer N, Régis C, et al. Combining High-Resolution Contact Data with Virological Data to Investigate Influenza Transmission in a Tertiary Care Hospital. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015;36: 254–260. doi:10.1017/ice.2014.53
 75. Herman T, Monsalve M, Pemmaraju S, Polgreen P, Segre AM, Sharma D, et al. Inferring Realistic Intra-hospital Contact Networks Using Link Prediction and Computer Logins. 2012 International Conference on Privacy, Security, Risk and Trust and 2012 International Conference on Social Computing. 2012. pp. 572–578. doi:10.1109/SocialCom-PASSAT.2012.113
 76. Curtis DE, Hlady CS, Kanade G, Pemmaraju SV, Polgreen PM, Segre AM. Healthcare Worker Contact Networks and the Prevention of Hospital-Acquired Infections. Colizza V, editor. *PLoS ONE*. 2013;8: e79906. doi:10.1371/journal.pone.0079906
-

77. Lanzas C, Dubberke ER. Effectiveness of screening hospital admissions to detect asymptomatic carriers of *Clostridium difficile*: a modeling evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35: 1043–1050. doi:10.1086/677162
 78. Gundlapalli A, Ma X, Benuzillo J, Pettey W, Greenberg R, Hales J, et al. Social Network Analyses of Patient-Healthcare Worker Interactions: Implications for Disease Transmission. *AMIA Annu Symp Proc*. 2009;2009: 213–217.
 79. Vynnycky E, White R. *An Introduction to Infectious Disease Modelling*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2010.
 80. Keeling M, Rohani P, Pourbohloul B. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. 2008.
 81. D’Agata EMC, Horn MA, Webb GF. The Impact of Persistent Gastrointestinal Colonization on the Transmission Dynamics of Vancomycin-Resistant Enterococci. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;185: 766–773. doi:10.1086/339293
 82. Raboud J, Saskin R, Simor A, Loeb M, Green K, Low DE, et al. Modeling transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients admitted to a hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26: 607–615. doi:10.1086/502589
 83. Wang J, Wang L, Magal P, Wang Y, Zhuo J, Lu X, et al. Modelling the transmission dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Beijing Tongren hospital. *Journal of Hospital Infection*. 2011;79: 302–308. doi:10.1016/j.jhin.2011.08.019
 84. 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. *Scientific Reports*. 2016;6. doi:10.1038/srep36301
 85. Ueno T, Masuda N. Controlling nosocomial infection based on structure of hospital social networks. *J Theor Biol*. 2008;254: 655–666. doi:10.1016/j.jtbi.2008.07.001
 86. Cusumano-Towner M, Li DY, Tuo S, Krishnan G, Maslove DM. A social network of hospital acquired infection built from electronic medical record data. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2013;20: 427–434. doi:10.1136/amiajnl-2012-001401
 87. Bonten MJM, Austin DJ, Lipsitch M. Understanding the Spread of Antibiotic Resistant Pathogens in Hospitals: Mathematical Models as Tools for Control. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33: 1739–1746. doi:10.1086/323761
 88. van Kleef E, Robotham JV, Jit M, Deeny SR, Edmunds WJ. Modelling the transmission of healthcare associated infections: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2013;13: 294. doi:10.1186/1471-2334-13-294
 89. Grundmann H, Hellriegel B. Mathematical modelling: a tool for hospital infection control. *Lancet Infect Dis*. 2006;6: 39–45. doi:10.1016/S1473-3099(05)70325-X
 90. Opatowski L, Guillemot D, Boëlle P-Y, Temime L. Contribution of mathematical modeling to the fight against bacterial antibiotic resistance: Current Opinion in Infectious Diseases. 2011;24: 279–287. doi:10.1097/QCO.0b013e3283462362
 91. Valleron A-J. Les rôles de la modélisation en épidémiologie. *Comptes Rendus de l’Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie*. 2000;323: 429–433. doi:10.1016/S0764-4469(00)00153-0
 92. Assab R, Nekkab N, Crépey P, Astagneau P, Guillemot D, Opatowski L, 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: 410–418. doi:10.1097/QCO.0000000000000390
-

93. Cooper BS, Medley GF, Scott GM. Preliminary analysis of the transmission dynamics of nosocomial infections: stochastic and management effects. *J Hosp Infect.* 1999;43: 131–147. doi:10.1053/jhin.1998.0647
 94. Choisy M, Guégan J-F. 1. Changements environnementaux et santé : 3. Modélisation mathématique en épidémiologie. In: Gauthier-Clerc M, Thomas F, editors. *Ecologie de la santé et biodiversité.* Bruxelles: De Boeck; 2010. pp. 159–182. Available: <http://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:010052525>
 95. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96: 6908–6913.
 96. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans.* Oxford University Press; Available: <https://global.oup.com/academic/product/infectious-diseases-of-humans-9780198540403?cc=fr&lang=en&>
 97. Machens A, Gesualdo F, Rizzo C, Tozzi AE, Barrat A, Cattuto C. An infectious disease model on empirical networks of human contact: bridging the gap between dynamic network data and contact matrices. *BMC Infectious Diseases.* 2013;13. doi:10.1186/1471-2334-13-185
 98. Hertzberg VS, Wang YA, Elon LK, Lowery-North DW. The Risk of Cross Infection in the Emergency Department: A Simulation Study. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2018;39: 688–693. doi:10.1017/ice.2018.61
 99. Najafi M, Laskowski M, de Boer PT, Williams E, Chit A, Moghadas SM. The Effect of Individual Movements and Interventions on the Spread of Influenza in Long-Term Care Facilities. *Med Decis Making.* 2017;37: 871–881. doi:10.1177/0272989X17708564
 100. Barnes S, Golden B, Wasil E. A dynamic patient network model of hospital-acquired infections. *Proceedings of the 2010 Winter Simulation Conference.* Baltimore, MD, USA: IEEE; 2010. pp. 2249–2260. doi:10.1109/WSC.2010.5678923
 101. Laskowski M, Moghadas SM. A general framework for agent-based modelling with applications to infectious disease dynamics. *BIOMAT 2013.* WORLD SCIENTIFIC; 2014. pp. 318–339. doi:10.1142/9789814602228_0019
 102. van den Dool C, Bonten MJM, Hak E, Heijne JCM, Wallinga J. The Effects of Influenza Vaccination of Health Care Workers in Nursing Homes: Insights from a Mathematical Model. Steven Riley, editor. *PLoS Medicine.* 2008;5: e200. doi:10.1371/journal.pmed.0050200
 103. van den Dool C, Hak E, Bonten MJM, Wallinga J. A Model-based Assessment of Oseltamivir Prophylaxis Strategies to Prevent Influenza in Nursing Homes. *Emerging Infectious Diseases.* 2009;15: 1547–1555. doi:10.3201/eid1510.081129
 104. Barker AK, Alagoz O, Safdar N. Interventions to Reduce the Incidence of Hospital-Onset *Clostridium difficile* Infection: An Agent-Based Modeling Approach to Evaluate Clinical Effectiveness in Adult Acute Care Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2018;66: 1192–1203. doi:10.1093/cid/cix962
 105. Codella J, Safdar N, Heffernan R, Alagoz O. An Agent-based Simulation Model for *Clostridium difficile* Infection Control. *Medical Decision Making.* 2015;35: 211–229. doi:10.1177/0272989X14545788
 106. Nelson RE, Jones M, Leecaster M, Samore MH, Ray W, Huttner A, et al. An Economic Analysis of Strategies to Control *Clostridium Difficile* Transmission and Infection Using an Agent-Based Simulation Model. *PLoS ONE.* 2016;11: e0152248. doi:10.1371/journal.pone.0152248
-

107. Rubin MA, Jones M, Leecaster M, Khader K, Ray W, Huttner A, et al. A Simulation-Based Assessment of Strategies to Control *Clostridium Difficile* Transmission and Infection. PLOS ONE. 2013;8: e80671. doi:10.1371/journal.pone.0080671
 108. van Kleef E, Deeny SR, Jit M, Cookson B, Goldenberg SD, Edmunds WJ, et al. The projected effectiveness of *Clostridium difficile* vaccination as part of an integrated infection control strategy. Vaccine. 2016;34: 5562–5570. doi:10.1016/j.vaccine.2016.09.046
 109. 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 Control Hosp Epidemiol. 2014;35: 1156–1162. doi:10.1086/677632
 110. Jaramillo C, Taboada M, Epelde F, Rexachs D, Luque E. Agent Based Model and Simulation of MRSA Transmission in Emergency Departments. Procedia Computer Science. 2015;51: 443–452. doi:10.1016/j.procs.2015.05.267
 111. Hotchkiss JR, Strike DG, Crooke PS. Pathogen Transmission and Clinic Scheduling. Emerg Infect Dis. 2006;12: 159–162. doi:10.3201/eid1201.050349
 112. Hotchkiss JR, Holley P, Crooke PS. Analyzing pathogen transmission in the dialysis unit: time for a (schedule) change? Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2: 1176–1185. doi:10.2215/CJN.00130107
 113. Meng Y, Davies R, Hardy K, Hawkey P. An application of agent-based simulation to the management of hospital-acquired infection. J Simulation. 2010;4: 60–67. doi:10.1057/jos.2009.17
 114. Laskowski M, Demianyk BCP, Witt J, Mukhi SN, Friesen MR, McLeod RD. Agent-based modeling of the spread of influenza-like illness in an emergency department: a simulation study. IEEE Trans Inf Technol Biomed. 2011;15: 877–889. doi:10.1109/TITB.2011.2163414
 115. Caudill L, Lawson B. A unified inter-host and in-host model of antibiotic resistance and infection spread in a hospital ward. Journal of Theoretical Biology. 2017;421: 112–126. doi:10.1016/j.jtbi.2017.03.025
 116. Caudill L, Lawson B. A hybrid agent-based and differential equations model for simulating antibiotic resistance in a hospital ward. 2013 Winter Simulations Conference (WSC). Washington, DC, USA: IEEE; 2013. pp. 1419–1430. doi:10.1109/WSC.2013.6721527
 117. Barnes SL, Rock C, Harris AD, Cosgrove SE, Morgan DJ, Thom KA. The Impact of Reducing Antibiotics on the Transmission of Multidrug-Resistant Organisms. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017;38: 663–669. doi:10.1017/ice.2017.34
 118. D’Agata EMC, Magal P, Olivier D, Ruan S, Webb GF. Modeling antibiotic resistance in hospitals: The impact of minimizing treatment duration. J Theor Biol. 2007;249: 487–499. doi:10.1016/j.jtbi.2007.08.011
 119. Kardas-Sloma L, Boëlle P-Y, Opatowski L, Guillemot D, Temime L. Antibiotic reduction campaigns do not necessarily decrease bacterial resistance: the example of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57: 4410–4416. doi:10.1128/AAC.00711-13
 120. 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. Procedia Computer Science. 2013;18: 1485–1494. doi:10.1016/j.procs.2013.05.316
 121. Milazzo L, Bown JL, Eberst A, Phillips G, Crawford JW. 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. doi:10.1016/j.cmpb.2011.02.002
-

122. 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: 168–176; discussion 253–254.
 123. Ong BS, Chen M, Lee V, Tay JC. An Individual-Based Model of Influenza in Nosocomial Environments. In: Bubak M, van Albada GD, Dongarra J, Sloot PMA, editors. *Computational Science – ICCS 2008*. Springer Berlin Heidelberg; 2008. pp. 590–599.
 124. van den Dool C, Bonten MJM, Hak E, Wallinga J. Modeling the effects of influenza vaccination of health care workers in hospital departments. *Vaccine.* 2009;27: 6261–6267. doi:10.1016/j.vaccine.2009.07.104
 125. Triola MM, Holzman RS. Agent-based simulation of nosocomial transmission in the medical intensive care unit. 16th IEEE Symposium Computer-Based Medical Systems, 2003 Proceedings. 2003. pp. 284–288. doi:10.1109/CBMS.2003.1212803
 126. Temime L, Kardas-Sloma L, Opatowski L, Brun-Buisson C, Boëlle P-Y, Guillemot D. NosoSim: an agent-based model of nosocomial pathogens circulation in hospitals. *Procedia Computer Science.* 2010;1: 2245–2252. doi:10.1016/j.procs.2010.04.251
 127. Barnes S, Golden B, Wasil E. MRSA Transmission Reduction Using Agent-Based Modeling and Simulation. *INFORMS Journal on Computing.* 2010;22: 635–646. doi:10.1287/ijoc.1100.0386
 128. Temime L, Opatowski L, Pannet Y, Brun-Buisson C, Boëlle PY, Guillemot D. Peripatetic health-care workers as potential superspreaders. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106: 18420–18425. doi:10.1073/pnas.0900974106
 129. Rubin MA, Mayer J, Greene T, Sauer BC, Hota B, Trick W, et al. An agent-based model for evaluating surveillance methods for catheter-related bloodstream infection. *AMIA Annu Symp Proc.* 2008; 631–635.
 130. Almagor J, Temkin E, Benenson I, Fallach N, Carmeli Y, DRIVE-AB consortium. The impact of antibiotic use on transmission of resistant bacteria in hospitals: Insights from an agent-based model. *PLoS ONE.* 2018;13: e0197111. doi:10.1371/journal.pone.0197111
 131. 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.
 132. Ancel Meyers L, Newman MEJ, Martin M, Schrag S. Applying network theory to epidemics: control measures for *Mycoplasma pneumoniae* outbreaks. *Emerging Infect Dis.* 2003;9: 204–210. doi:10.3201/eid0902.020188
 133. Smieszek T, Barclay VC, Seeni I, Rainey JJ, Gao H, Uzicanin A, et al. How should social mixing be measured: comparing web-based survey and sensor-based methods. *BMC Infectious Diseases.* 2014;14. doi:10.1186/1471-2334-14-136
 134. Salathe M, Kazandjieva M, Lee JW, Levis P, Feldman MW, Jones JH. A high-resolution human contact network for infectious disease transmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010;107: 22020–22025. doi:10.1073/pnas.1009094108
 135. Barclay VC, Smieszek T, He J, Cao G, Rainey JJ, Gao H, et al. Positive Network Assortativity of Influenza Vaccination at a High School: Implications for Outbreak Risk and Herd Immunity. McVernon J, editor. *PLoS ONE.* 2014;9: e87042. doi:10.1371/journal.pone.0087042
 136. Fournet J, Barrat A. Contact Patterns among High School Students. Merler S, editor. *PLoS ONE.* 2014;9: e107878. doi:10.1371/journal.pone.0107878
-

137. Stehlé J, Voirin N, Barrat A, Cattuto C, Colizza V, Isella L, et al. Simulation of an SEIR infectious disease model on the dynamic contact network of conference attendees. *BMC Medicine*. 2011;9. doi:10.1186/1741-7015-9-87
 138. Obadia T, Opatowski L, Temime L, Herrmann J-L, Fleury É, Boëlle P-Y, et al. Interindividual Contacts and Carriage of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Nested Case-Control Study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2015;36: 922–929. doi:10.1017/ice.2015.89
 139. 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. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016;37: 761–767. doi:10.1017/ice.2016.59
 140. Lee BY, Bartsch SM, Wong KF, Singh A, Avery TR, Kim DS, et al. The Importance of Nursing Homes in the Spread of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Among Hospitals: Medical Care. 2013;51: 205–215. doi:10.1097/MLR.0b013e3182836dc2
 141. Clauset A, Shalizi C, Newman M. Power-Law Distributions in Empirical Data. *SIAM Rev*. 2009;51: 661–703. doi:10.1137/070710111
 142. Freeman JT, Rubin J, McAuliffe GN, Peirano G, Roberts SA, Drinković D, et al. Differences in risk-factor profiles between patients with ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a multicentre case-case comparison study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2014;3. doi:10.1186/2047-2994-3-27
 143. Barrat A, Cattuto C, Tozzi AE, Vanhems P, Voirin N. Measuring contact patterns with wearable sensors: methods, data characteristics and applications to data-driven simulations of infectious diseases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20: 10–16. doi:10.1111/1469-0691.12472
 144. Friggeri A, Chelius G, Fleury E, Fraboulet A, Mentré F, Lucet JC. Reconstructing social interactions using an unreliable wireless sensor network. *Computer Communications*. 2011;34: 609–618. doi:10.1016/j.comcom.2010.06.005
 145. Hertzberg VS, Baumgardner J, Mehta CC, Elon LK, Cotsonis G, Lowery-North DW. Contact networks in the emergency department: Effects of time, environment, patient characteristics, and staff role. *Social Networks*. 2017;48: 181–191. doi:10.1016/j.socnet.2016.08.005
 146. Toth DJA, Leecaster M, Pettey WBP, Gundlapalli AV, Gao H, Rainey JJ, et al. The role of heterogeneity in contact timing and duration in network models of influenza spread in schools. *Journal of The Royal Society Interface*. 2015;12: 20150279. doi:10.1098/rsif.2015.0279
 147. Bootsma M, Bonten M, Nijssen S, Fluit A, Diekmann O. An Algorithm to Estimate the Importance of Bacterial Acquisition Routes in Hospital Settings. *American Journal of Epidemiology*. 2007;166: 841–851. doi:10.1093/aje/kwm149
 148. Harris AD, Kotetishvili M, Shurland S, Johnson JA, Morris JG, Nemoy LL, et al. How important is patient-to-patient transmission in extended-spectrum beta-lactamase *Escherichia coli* acquisition. *Am J Infect Control*. 2007;35: 97–101. doi:10.1016/j.ajic.2006.09.011
 149. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, Paterson DL, Morris JG, Strauss SM, et al. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis*. 2007;45: 1347–1350. doi:10.1086/522657
 150. Gurieva T, Dautzenberg MJD, Gniadkowski M, Derde LPG, Bonten MJM, Bootsma MCJ. The Transmissibility of Antibiotic-Resistant Enterobacteriaceae in Intensive Care Units. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66: 489–493. doi:10.1093/cid/cix825
 151. Smit PW, Stoesser N, Pol S, van Kleef E, Oonsivilai M, Tan P, et al. Transmission Dynamics of Hyper-Endemic Multi-Drug Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Southeast Asian Neonatal Unit: A
-

- Longitudinal Study With Whole Genome Sequencing. *Front Microbiol.* 2018;9. doi:10.3389/fmicb.2018.01197
152. Alves M, Lemire A, Decré D, Margetis D, Bigé N, Pichereau C, et al. Extended-spectrum beta-lactamase – producing enterobacteriaceae in the intensive care unit: acquisition does not mean cross-transmission. *BMC Infectious Diseases.* 2016;16. doi:10.1186/s12879-016-1489-z
153. Bilavsky E, Temkin E, Lerman Y, Rabinovich A, Salomon J, Lawrence C, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae on admission to rehabilitation centres. *Clinical Microbiology and Infection.* 2014;20: O804–O810. doi:10.1111/1469-0691.12633
154. Oteo J, Navarro C, Cercenado E, Delgado-Iribarren A, Wilhelmi I, Orden B, et al. Spread of *Escherichia coli* strains with high-level cefotaxime and ceftazidime resistance between the community, long-term care facilities, and hospital institutions. *J Clin Microbiol.* 2006;44: 2359–2366. doi:10.1128/JCM.00447-06
155. Cholley P, Thouverez M, Gbaguidi-Haore H, Sauget M, Slekovec C, Bertrand X, et al. Hospital cross-transmission of extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2013;43: 331–336. doi:10.1016/j.medmal.2013.06.001
156. Tschudin-Sutter S, Lucet J-C, Mutters NT, Tacconelli E, Ralph J, Harbarth S. Contact precautions for preventing nosocomial transmission of ESBL-producing *Escherichia coli* – a point/counterpoint review. : 22.
157. Ruppé E, Cherkaoui A, Lazarevic V, Emonet S, Schrenzel J. Establishing Genotype-to-Phenotype Relationships in Bacteria Causing Hospital-Acquired Pneumonia: A Prelude to the Application of Clinical Metagenomics. *Antibiotics (Basel).* 2017;6. doi:10.3390/antibiotics6040030
158. Ruppé E, Cherkaoui A, Girard M, Schicklin S, Lazarevic V, Schrenzel J. From genotype to antibiotic susceptibility phenotype in Enterobacteriaceae: a clinical perspective. *bioRxiv.* 2018; 503607. doi:10.1101/503607
159. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection.* 2014;20: 1–55. doi:10.1111/1469-0691.12427
160. Zahar J-R, Poirel L, Dupont C, Fortineau N, Nassif X, Nordmann P. About the usefulness of contact precautions for carriers of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infectious Diseases.* 2015;15. doi:10.1186/s12879-015-1244-x
161. Domenech de Cellès M, Zahar J-R, Abadie V, Guillemot D. Limits of patient isolation measures to control extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: model-based analysis of clinical data in a pediatric ward. *BMC Infectious Diseases.* 2013;13. doi:10.1186/1471-2334-13-187
162. Tschudin-Sutter S, Frei R, Schwahn F, Tomic M, Conzelmann M, Stranden A, et al. Prospective Validation of Cessation of Contact Precautions for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis.* 2016;22: 1094–1097. doi:10.3201/eid2206.150554
163. Goto M, O'Shea AMJ, Livorsi DJ, McDanel JS, Jones MM, Richardson KK, et al. The Effect of a Nationwide Infection Control Program Expansion on Hospital-Onset Gram-Negative Rod Bacteremia in 130 Veterans Health Administration Medical Centers: An Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis.* 2016;63: 642–650. doi:10.1093/cid/ciw423
164. Valdano E, Poletto C, Boelle P-Y, Colizza V. Reorganization of nurse scheduling reduces the risk of healthcare associated infections. *medRxiv.* 2019; 19007724. doi:10.1101/19007724
-

Titre : Comprendre et contrôler la transmission des bactéries multirésistantes par l'analyse et la modélisation des réseaux d'interactions interindividuelles en milieu hospitalier

Mots clés : réseau de contacts, bactérie résistante aux antibiotiques, infections nosocomiales, hôpital, modélisation mathématique et informatique

Résumé : Les infections associées aux soins représentent un enjeu majeur de santé publique dans le monde. Les bactéries multirésistantes (BMR) sont responsables d'une grande partie de ces infections. Mieux comprendre leur dissémination dans les établissements de soins est indispensable pour élaborer des mesures de contrôle et de prévention. L'objectif de cette thèse est d'utiliser des données détaillées sur les réseaux de contact interindividuels, couplées à des méthodes de modélisation mathématique, pour étudier la dissémination des BMR à l'hôpital afin d'améliorer leur contrôle. Pour répondre à cette problématique, les données de l'étude i-Bird ont été analysées. Cette étude prospective longitudinale a eu lieu dans l'hôpital maritime de Berck-sur-Mer durant 4 mois en 2009. Pendant cette période, les interactions de proximités entre tous les individus de l'hôpital ont été enregistrées chaque jour grâce à des capteurs RFID (Radio Frequency Identification Devices) et des prélèvements microbiologiques ont été récoltés chaque semaine. Dans un premier temps, la structure des contacts interindividuels au sein de et entre les différentes catégories d'individus (patient, aide-soignant, infirmier, ...) a été analysée. Cette première étude a souligné l'importance des contacts patient-patient en établissement de longue durée. De plus, certaines catégories de personnel hospitalier ont été identifiées comme de potentiels super-propagateurs, tel que les brancardiers et les médecins.

Dans un deuxième temps, le rôle du réseau de contacts dans la dissémination de deux espèces (*E. coli* et *K. pneumoniae*) d'entérobactéries résistantes aux bêta-lactamines à spectre étendue (BLSE) a été étudié. Cette étude a montré que le réseau d'interactions de proximités était suffisant pour expliquer la propagation des KP-BLSE. En revanche, il n'était pas suffisant pour retracer la dissémination des EC-BLSE. La dernière partie de la thèse a été consacrée au développement d'un modèle individu-centré de transmission de BMR à l'hôpital modélisant explicitement les contacts interindividuels. Ce modèle permet d'évaluer l'effet de mesures de contrôle ciblant la structure du réseau de contacts. A titre d'application, les données de l'étude i-Bird ont été utilisées pour simuler la transmission de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) durant les 4 mois de l'étude. La simulation de procédures de *cohorting* du personnel dans l'hôpital de Berck-sur-Mer suggère que la mise en place de telles mesures permet de réduire l'acquisition de SARM chez les patients. Cette thèse combine analyse de réseaux, épidémiologie des maladies infectieuses et modélisation dynamique. Elle apporte une meilleure compréhension de la diffusion et du contrôle des BMR dans les hôpitaux de longue durée. De plus, elle apporte un outil innovant, visant à être développé, pour la compréhension et le contrôle de la dissémination des BMR à travers les contacts en milieu hospitalier.

Title : Understanding and controlling the spread of multi-resistant bacteria by analyzing and modeling interindividual interactions networks in hospital settings.

Keywords : contact network, antimicrobial resistant bacteria, nosocomial infections, hospital, mathematical and computational modeling

Abstract : Healthcare-associated infections represent a huge public health issue worldwide. Multidrug resistant bacteria (MDR) are a major cause of these infections. Hence, better understanding their transmission routes in hospital settings is crucial to design efficient control measures. The purpose of this thesis is to use detailed data on interindividual contact networks, associated with mathematical modelling methods, to study MDR spread in hospitals and improve their control. To this end, data collected during the i-Bird study was used. This longitudinal prospective study took place at the Berck-sur-Mer hospital during 4 months in 2009. Close proximity interactions were recorded by the use of RFID (Radio Frequency Identification Devices) sensors everyday. Meanwhile, microbiological swabs were collected weekly. In a first part, interindividual contact patterns within and between each individual categories (patients, nurses, hospital porters, etc.) were analyzed. This first study notably underlined the importance of patient-to-patient contacts in long-term care facilities (LTCF). Moreover, some hospital staff categories, such as hospital porters and physicians, were identified as potential superspreaders based on their contact patterns. In a second part, we investigated the impact of the contact network on the spread of two species of Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) Enterobacteriaceae (*E. coli* and *K. pneumoniae*). This work showed that the contact network was an important driver of ESBL-K. pneumoniae dynamics, but not of ESBL-E. coli dynamics over the i-Bird study. The last part of the thesis was dedicated to the development of an agent-based model of MDR spread in hospital settings that explicitly formalizes detailed interindividual contacts. This model allows to assess control measures focused on contact patterns. The model was applied to the i-Bird data; we simulated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) transmission during the 4-month study over the reported contact network. Using our simulations, we evaluated measures associated with hospital staff cohorting and showed it can lead to reduce the MRSA acquisition. This thesis combines network analysis, epidemiology of infectious diseases and dynamic modeling. It allows a better understanding of MDR spread and control in LTCF. Moreover, it brings an innovative tool, intended to be developed, to understand and control BMR spread through contact networks in hospital settings.

