



ÉCOLE DOCTORALE
des Sciences de la Vie et de la Santé

UMR 7357

**Laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique et de l'imagerie
ICube**

THÈSE

présentée par :

Stéphanie DEBOSCKER

soutenue le : **20 décembre 2019**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : **Doctorat sciences médicales**

**Les entérocoques résistants aux glycopeptides :
épidémiologie et modélisation de leur
transmission hospitalière**

THÈSE dirigée par :

Monsieur MEYER Nicolas

Professeur des universités – Praticien hospitalier, université de Strasbourg

Monsieur GAUDART Jean

Professeur des universités – Praticien hospitalier, Aix-Marseille université

THÈSE co-encadrée par :

Monsieur LAVIGNE Thierry

Maître de conférences des universités – Praticien hospitalier, université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Madame MERLE Véronique

Professeure des universités – Praticien hospitalier, université de Rouen-Normandie

Madame ROGUES Anne-Marie

Professeure des universités – Praticien hospitalier, université de Bordeaux

EXAMINATEUR :

Monsieur SAULEAU Erik-André

Professeur des universités – Praticien hospitalier, université de Strasbourg

Remerciements

A mes rapporteurs, Pr Véronique Merle et Pr Anne-Marie Rogues, pour avoir accepté de réviser ce travail.

A Erik Sauleau, pour sa bienveillance et pour avoir accepté de juger mon travail.

A Nicolas Meyer, mon directeur de thèse, pour ses conseils et pour m'avoir initiée au bayésien.

A Jean Gaudart, mon co-directeur de thèse, d'avoir accepté cet encadrement à distance et de m'avoir conseillée dans ce vaste domaine qui m'était inconnu, la modélisation de la transmission des maladies transmissibles.

A Thierry Lavigne, mon co-encadrant mais aussi mon chef de service, qui a toujours su me conseiller et m'a permis de consacrer le temps nécessaire à ce travail.

A Yves Hansmann, pour ses conseils et sa bienveillance lors des comités de suivi de thèse.

A François, pour son soutien au quotidien mais aussi son aide tant personnelle que professionnelle.

A ma famille et à ma belle-famille, pour l'importance de leur présence dans les bons et les moins bons moments, malgré la distance. A ma mère, qui me surveille et me soutient de là où elle est.

A mes amis, d'ici et d'ailleurs, pour ce qu'ils sont et ce qu'ils m'apportent.

A mes collègues de l'EOH, d'avoir parfaitement compensé mes absences.

A toutes les personnes qui seront présentes à ma soutenance et à celles qui ne pourront pas être là.

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières.....	2
Liste des tableaux	5
Liste des figures	6
Liste des annexes	7
Abréviations	8
INTRODUCTION GÉNÉRALE DE LA THÈSE	9
I. Les entérocoques et la résistance aux antibiotiques.....	10
A. Les entérocoques.....	10
B. La résistance aux antibiotiques	12
1. De la résistance intrinsèque à la résistance acquise	12
2. La multirésistance aux antibiotiques.....	14
C. Surveillance et épidémiologie.....	17
1. L'émergence des ERG	17
2. Les données de surveillance actuelles.....	20
II. La stratégie de maîtrise de la diffusion des ERG	24
A. Modes de transmission des ERG.....	24
1. Manuportage	24
2. Environnement	25
B. Facteurs associés à l'acquisition des ERG	26
C. Mesures barrières contre les ERG	26
1. Les précautions standard	26
2. Les précautions complémentaires contact	29
3. Les précautions spécifiques pour les BHRé.....	30
4. La levée des mesures	31
III. La modélisation de la transmission des maladies infectieuses et son intérêt dans la prévention de la diffusion des ERG.....	34
A. La modélisation des maladies infectieuses	34
1. Qu'est-ce que la modélisation ?	34
2. Les différents modèles pour étudier la dynamique des maladies infectieuses	35
B. Les modèles de diffusion des infections nosocomiales.....	40
C. Modèles appliqués aux ERG.....	43
IV. Problématique de recherche	47
V. Bibliographie de l'introduction générale	49

PREMIÈRE PARTIE Facteurs associés à l'acquisition d'une souche épidémique d'entérocoque résistant aux glycopeptides	59
I. Résumé de l'article en français	60
II. Article publié dans la revue <i>Epidemiology and Infection</i>	61
DEUXIÈME PARTIE Épidémiologie des entérocoques résistants aux glycopeptides : 10 ans de suivi de patients porteurs dans un hôpital universitaire français	69
I. Introduction.....	70
II. Matériel et méthodes.....	71
A. Recueil de données.....	71
B. Statut des patients et mesures d'hygiène	71
C. Microbiologie	72
D. Analyses des données	73
III. Résultats	74
A. Découverte du portage.....	74
1. Contexte de découverte	74
2. Services concernés	76
3. Typage.....	76
B. Histoire des patients avant la découverte du portage	77
1. Hospitalisations	77
2. Antécédents médicaux	77
3. Antécédents microbiologiques	78
4. Facteurs de risque.....	78
C. Suivi des patients après la découverte du portage	78
1. Dépistages.....	80
2. Antibiothérapie.....	82
3. Hospitalisations	84
IV. Discussion	87
V. Bibliographie de la deuxième partie	89
TROISIÈME PARTIE Simulations de la transmission des entérocoques résistants aux glycopeptides entre trois unités de soins d'un service de médecine par un modèle basé sur les agents.....	92
I. Introduction.....	93
II. Matériel et méthodes.....	95
A. Scénarios expérimentés.....	95
B. Implémentation et vérification.....	97
C. Analyses des données de sortie	97
D. Vérification des données de sortie	97

E.	Analyses de sensibilité	97
III.	Résultats	98
A.	Scénarios : précautions standard seules	98
B.	Scénarios : précautions standard et précautions complémentaires contact	98
C.	Scénarios : mise en place d'un regroupement	100
D.	Scénarios : mise en place d'une unité dédiée	100
E.	Vérifications des données et analyses de sensibilité	102
IV.	Discussion	104
V.	Références de la troisième partie.....	109
VI.	Annexes de la troisième partie	112
	CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA THÈSE	129
	Résumé	132
	Résumé en anglais	132

Liste des tableaux

INTRODUCTION GENERALE DE LA THESE

Tableau 1. Gènes de résistance aux glycopeptides des entérocoques, d'après Cattoir et Leclercq ²⁵	16
--	----

1^e PARTIE

Tableau I. 1. <i>Priors</i> informatifs	63
Tableau I. 2. Répartition, par service, des porteurs d'ERG lors de l'épidémie	63
Tableau I. 3. Contexte de détection des porteurs d'ERG lors de l'épidémie	64
Tableau I. 4. Résultats des analyses univariées	65
Tableau I. 5. Résultat de l'analyse multivariée	67

2^e PARTIE

Tableau II. 1. Contexte de découverte	76
Tableau II. 2. Analyse des variables quantitatives	77
Tableau II. 3. Facteurs de risque recherchés.....	79
Tableau II. 4. Lien avec un pays étranger.....	79
Tableau II. 5. Dépistages des patients après la découverte	81
Tableau II. 6. Antibiotiques sélectionnant les ERG administrés pendant au moins 5 jours à une ou plusieurs reprises après la découverte du portage d'ERG	82

Liste des figures

INTRODUCTION GENERALE DE LA THESE

Figure 1. De la surconsommation d'antibiotiques à l'impasse thérapeutique (image de Santé publique France).....	13
Figure 2. Évolution du taux de résistance à la vancomycine (VanA et VanB) des entérocoques dans différentes régions du monde (programme SENTRY) ¹⁶	19
Figure 3. Taux de résistance à la vancomycine des <i>Enterococcus faecium</i> isolés des hémocultures en 2018 en Europe (données EARS-Net) ⁵³	21
Figure 4. Évolution des taux de résistance à la vancomycine des <i>Enterococcus faecium</i> isolés dans les hémocultures de 2000 à 2018 dans 5 pays européens (données EARS-Net) ⁵³	21

1^e PARTIE

Figure I. 1. Liens entre les cas	64
Figure I. 2. Courbe épidémique	65

2^e PARTIE

Figure II.1. Nombre de nouveaux cas d'ERG VanA et VanB entre 2007 et 2016.....	75
Figure II.2. Durée de suivi après la découverte par année (avec la médiane).....	79
Figure II. 3. Suivi des patients par dépistages	81
Figure II. 4. Résultats des dépistages pendant et après l'antibiothérapie sélectionnante selon les dépistages effectués avant l'antibiothérapie	83
Figure II. 5. Principaux mouvements des patients porteurs d'ERG entre les services de notre établissement et avec l'extérieur, de 2007 à 2016	86

3^e PARTIE

Figure III. 1. Comparaison de l'application des précautions standard seules et de l'ajout des précautions complémentaires contact pour les patients porteurs.....	99
Figure III. 2. Nombre cumulé de cas porteurs d'ERG selon les différentes mesures barrières	101
Figure III. 3. Nombre cumulé de porteurs d'ERG quotidiennement selon des données simulées et des données observées	103
Figure III. 4. Comparaison des résultats de 4 scénarios selon le nombre de simulations effectuées	103

Liste des annexes

Annexe 1 Protocole ODD (<i>Overview, Design concepts, Details</i>).....	112
Annexe 2 Résultats complémentaires de la troisième partie	125

Abréviations

ABM	<i>Agent-based model</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
ATCD	Antécédents
BHRe	Bactérie hautement résistante aux antibiotiques émergente
BMR	Bactérie multirésistante aux antibiotiques
C3G	Céphalosporine de 3 ^e génération
CC17	Complexe clonal 17
CCLIN Est	Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'inter-région Est
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CNR	Centre national de référence
DGS/DH	Direction Générale de la Santé/Direction des hôpitaux
DM	Dispositifs médicaux
EARS-Net	<i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EPC	Entérobactéries productrices de carbapénémases
ERG	Entérocoque résistant aux glycopeptides
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HDJ	Hospitalisation de jour
HICPAC	<i>Hospital Infection Control Practices Advisory Committee</i>
HM	Hygiène des mains
HUS	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
IC	Intervalle de confiance
IN	Infection nosocomiale
Modèle SIR	Modèle susceptibles - infectés - retirés
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds ratio</i>
PCC	Précautions complémentaires de type contact
PCI	Prévention et contrôle des infections
PS	Précautions standard
R0	Nombre de reproduction de base
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SARV	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la vancomycine
SHA	Solution hydro-alcoolique
SHEA	<i>Society for Healthcare Epidemiology of America</i>
UFC	Unités formant colonies

INTRODUCTION GÉNÉRALE DE LA THÈSE

I. Les entérocoques et la résistance aux antibiotiques

A. Les entérocoques

Les entérocoques sont des bactéries commensales de la flore intestinale de l'homme et des animaux, pouvant être retrouvées au niveau de la peau, du tractus génito-urinaire et de la cavité orale¹. Ils sont présents dans l'intestin de plus de 90 % des humains en bonne santé, avec des quantités allant jusqu'à 10^7 UFC^a/g de selles². Il s'agit de cocci à Gram positif, non sporulés, anaérobies aérotolérants, pouvant survivre dans des environnements hostiles. Ils sont capables de croître dans différents milieux, hypo ou hypertoniques, acides ou alcalins, à des températures comprises entre 10 et 45 °C et peuvent survivre 30 minutes à 60 °C^{3,4}. Des études expérimentales montrent leur survie de quelques jours à quelques mois sur des surfaces abiotiques comme des vêtements, des serviettes ou encore sur les barrières de lits des patients, les téléphones, les stéthoscopes, les blouses ou les tabliers en plastiques⁵⁻⁸. Ils peuvent donc être source de transmissions croisées dans les milieux de soins, par l'intermédiaire des mains des soignants ou de dispositifs médicaux partagés.

Les entérocoques ont longtemps été classés au sein du genre *Streptococcus* car ils possèdent l'antigène du groupe D de la classification de Lancefield⁹. L'espèce la plus fréquemment isolée chez l'homme a, dans un premier temps, été décrite en 1899 par un français, Thiercelin, qui l'a nommée « entérocoque » du fait de son origine intestinale⁴. Elle a ensuite été appelée *Streptococcus faecalis* par Andrewes et Horder en 1906¹⁰. Le genre *Enterococcus* n'a été séparé du genre *Streptococcus* qu'en 1984 suite à une analyse du génome^{4,9}. Ce genre comprend plusieurs espèces, parmi lesquelles *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* qui représentent plus de 90 % des souches isolées en pathologie humaine¹¹. *E. faecalis* est historiquement beaucoup plus fréquent qu'*E. faecium* dans les isolats cliniques, mais ces trente dernières années *E. faecium* est devenu plus courant, par sa faculté à développer des résistances aux antibiotiques^{1,2}.

Les entérocoques sont des bactéries lactiques qui ont un rôle important dans l'alimentation car ils participent à la fermentation des aliments. Ils produisent des bactériocines, appelées entérocoques, des peptides ayant une activité antimicrobienne capables d'inhiber la croissance de bactéries à Gram positif apparentées, comme *Listeria sp.*, *Staphylococcus aureus* et *Clostridium sp.* Cette particularité est à l'origine de leur utilisation, dans certains pays, comme probiotiques dans l'industrie alimentaire, pour traiter ou prévenir la diarrhée, stimuler le système immunitaire ou améliorer la croissance des animaux. Ils peuvent

^a UFC : unités formant colonies

également être utilisés pour traiter les diarrhées associées aux antibiotiques ou le syndrome du côlon irritable chez les humains¹²⁻¹⁴.

Parallèlement à ce rôle bénéfique, les entérocoques peuvent également avoir une action pathogène. Ils peuvent être à l'origine d'infections si la barrière digestive est franchie. Ils ne sont pas très virulents de nature par rapport à d'autres bactéries Gram positif et se comportent comme des germes opportunistes, c'est à dire qu'ils sont préférentiellement pathogènes chez les personnes dont les défenses sont altérées¹⁵. A cette occasion, *E. faecalis* et *E. faecium* vont pouvoir traverser la barrière intestinale et se multiplier dans des sites normalement stériles, provoquant ainsi des infections. Ils sont souvent isolés dans les voies urinaires mais ils peuvent également être responsables d'autres infections invasives comme des cholécystites, des péritonites, des septicémies, des endocardites, des méningites ou des infections de plaies^{1,2,4,15}.

Les entérocoques font partie des pathogènes les plus en cause dans les infections associées aux soins : au 2^e rang aux États-Unis¹⁶, au 4^e rang en Europe¹⁷ et au 3^e rang en France, après *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus*¹⁸. Une publication récente du *SENTRY Antimicrobial Surveillance Program* qui rapporte 20 ans de surveillance (entre 1997 et 2016) incluant plus de 300 centres de différentes régions du monde (Europe, Amérique du nord, Amérique latine et Asie-Pacifique), détaille le résultat de l'analyse de souches d'entérocoques issues de prélèvements invasifs et non invasifs (bactériémies, infections intra-abdominales, infections de la peau et des tissus mous et infections des voies urinaires)¹⁶. Ils ont analysé 49 491 souches d'entérocoques. Dans toutes les régions, à des proportions différentes, les infections intra-abdominales et les infections des voies urinaires étaient les plus fréquentes. En Europe, elles représentaient respectivement, 17 % et 16 % des infections à entérocoques. Sur les 15 espèces identifiées, *E. faecalis* était l'entérocoque le plus fréquemment isolé en Europe (63 %), suivi d'*E. faecium* (33 %).

L'augmentation de la fréquence des entérocoques et notamment d'*E. faecium*, dans les prélèvements cliniques, est concomitante à l'augmentation de l'utilisation des antibiotiques qui favorisent leur sélection dans la flore intestinale². En 30 ans, les entérocoques sont passés du statut de bactéries commensales bénignes de faible virulence à celui de menace grave pour la santé publique du fait de l'acquisition de multirésistances aux antibiotiques¹⁶.

B. La résistance aux antibiotiques

1. De la résistance intrinsèque à la résistance acquise

La découverte qui a initié l'ère des antibiotiques et a révolutionné le traitement des maladies infectieuses, est celle de Fleming. En 1928, Alexander Fleming découvrait que les staphylocoques ne se développaient pas en présence d'un champignon du genre *Penicillium*, à cause de la synthèse d'une substance qu'il nomma « pénicilline »^b. Mais ce n'est qu'au début des années 40 que Florey et Chain ont réussi à purifier la pénicilline et ont montré qu'elle était capable de sauver des souris infectées par des streptocoques. En 1943, la pénicilline sera le premier antibiotique commercialisé¹⁹. Cependant, Fleming, lui-même, lors de la conférence du prix Nobel, déclara que les bactéries pouvaient développer des résistances à la pénicilline en cas de mauvaise utilisation, par exemple à des doses non adaptées. Effectivement, des résistances ont rapidement vu le jour après l'introduction de la pénicilline dans les hôpitaux. En 3 ans, 38 % des *S. aureus* à l'hôpital de Londres étaient résistants à la pénicilline²⁰. Par ailleurs, avant la commercialisation massive de la pénicilline, Abraham et Chain avaient découvert que certaines bactéries sécrétaient des molécules empêchant l'action de la pénicilline, ce qui s'apparentait à une antibiorésistance naturelle.

De manière générale, la résistance aux antibiotiques peut être divisée en deux types : la résistance intrinsèque (naturelle) et la résistance acquise⁴.

- Une résistance intrinsèque signifie que cette résistance est une caractéristique commune à toutes ou à la plupart des souches de l'espèce bactérienne. Le gène de cette résistance est présent sur les chromosomes de la bactérie. La résistance intrinsèque permet de définir le spectre clinique d'un antibiotique.
- Une résistance acquise résulte soit d'une mutation de l'ADN (évolution verticale), soit de l'acquisition d'un nouvel ADN (plasmide^c) par échange de matériel génétique entre différentes souches ou espèces (évolution horizontale). Ce dernier mécanisme est le plus fréquent et peut concerner plusieurs antibiotiques ou familles d'antibiotiques (bactéries multirésistantes aux antibiotiques ou BMR).

La résistance aux antibiotiques s'est développée progressivement et concerne aujourd'hui un grand nombre de bactéries. Elle résulte du mésusage des antibiotiques, en particulier ceux à large spectre, qui créent des conditions favorisant l'émergence des souches résistantes, ce phénomène est appelé la « pression de sélection ». Chaque nouvelle classe d'antibiotiques mise au point et introduite en thérapeutique humaine a été suivie par

^b En 1897, Ernest Duchesne soutenait sa thèse de doctorat sur l'activité antimicrobienne des moisissures. Certains considèrent que c'est lui qui a découvert la pénicilline.

^c Molécule d'ADN, distincte de l'ADN chromosomique, capable de répllication autonome

l'émergence et la sélection de bactéries ayant acquis des mécanismes de résistance adaptés. La figure 1, issue de Santé publique France^d, illustre ce phénomène.



Figure 1. De la surconsommation d'antibiotiques à l'impasse thérapeutique (image de Santé publique France)

Une revue systématique de la littérature publiée en 2017, montrait que, globalement, la résistance bactérienne aux antibiotiques était associée à une augmentation de la mortalité (OR^e 2,8, IC^f [2,2 – 3,6], p < 0,001), des durées de séjour et des coûts de soins²¹. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les effets indirects de la résistance aux antimicrobiens dépassent le cadre des seuls risques sanitaires et ses nombreuses conséquences sur le plan de la santé publique ont de vastes répercussions, notamment sur le développement. La résistance aux antimicrobiens présente un impact sur l'économie mondiale du fait des pertes économiques liées à la baisse de la productivité provoquée par la maladie (de l'homme et de l'animal) et à l'augmentation du coût des traitements. Ces coûts de santé supplémentaires et la perte de productivité s'élèveraient à au moins 1,5 milliards d'euros²². Dans l'Union européenne, les données de 2015 de l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) montraient qu'un sous-groupe de bactéries résistantes était à l'origine de plus de 33 000 décès en un an, correspondant à une mortalité attribuable de 6,4 (IC [5,5 – 7,5]) décès pour 100 000 personnes. Ce nombre était en augmentation par rapport à 2007²³.

^d <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques> (consulté le 15 octobre 2019)

^e OR : odds ratio

^f IC : intervalle de confiance à 95 %

2. La multirésistance aux antibiotiques des entérocoques

Dès les années 1940 avec l'apparition de la pénicilline, il était rapporté que les endocardites à entérocoques étaient plus difficiles à traiter que les endocardites à streptocoques du fait d'une sensibilité diminuée des entérocoques à la pénicilline⁴. Nous savons maintenant que la plupart des entérocoques présentent des résistances intrinsèques de niveaux variables, à de nombreux antibiotiques, tels que les aminoglycosides, dont fait partie la gentamicine, les bêta-lactamines dont font partie les pénicillines et les céphalosporines, les sulfamides et la fosfomycine. *E. faecium* est en plus naturellement résistant à la tobramycine et la kanamycine, interdisant l'utilisation de ces molécules^{3,9,24}. L'émergence d'autres résistances est donc particulièrement préoccupante.

En quelques années, plusieurs espèces, et notamment *E. faecium*, ont acquis des déterminants génétiques leur conférant une résistance à plusieurs autres antibiotiques, tels que le chloramphénicol, les tétracyclines, les macrolides, l'ampicilline, les fluoroquinolones, les glycopeptides, mais aussi des antibiotiques plus récents comme le linézolide, la daptomycine, et la quinupristine^{1,2,4,9,15}. Les deux résistances les plus importantes sont celles à l'ampicilline et aux glycopeptides.

Les méthodes moléculaires de typage montrent des différences entre les souches d'*E. faecium* commensales de l'homme et les souches hospitalières (nosocomiales). Le typage par séquençage multilocus (MLST) a révélé une sous population de souches nosocomiales d'une importante virulence (comprenant les *sequence type* ST18, ST17, ST78, ST117, ST192 et ST280). Ces souches appartiennent au complexe clonal 17 (CC17) et présentent un potentiel épidémique en milieu hospitalier par la présence de nombreux facteurs de virulence leur permettant notamment de fabriquer des biofilms et de survivre sur des surfaces lisses et inertes. Ces souches sont caractérisées par une résistance de haut niveau à l'ampicilline et aux fluoroquinolones mais pas nécessairement à la vancomycine. Elles ont diffusé dans les hôpitaux aux États-Unis dans les années 1980 et ont ensuite acquis la résistance à la vancomycine par transfert horizontal. En Europe, la situation est différente. Le rôle du réservoir animal dans l'apparition de la résistance à la vancomycine, est évoqué, mais la diffusion hospitalière augmente depuis plusieurs années^{25,26}.

Pendant longtemps, deux molécules de la famille des glycopeptides ont été disponibles en médecine humaine : la vancomycine et la téicoplanine, cette dernière étant moins utilisée du fait de son coût. La dalbavancine a été commercialisée plus récemment en France (Xydalba®). Leur haut poids moléculaire les rend uniquement actives contre les bactéries à Gram positif. Elles agissent en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne par blocage de la formation du peptidoglycane. En effet, elles présentent une forte affinité pour l'extrémité terminale des précurseurs du peptidoglycane, constituée d'un motif dipeptidique D-Ala-D-Ala,

et viennent s'y fixer par l'intermédiaire de 5 liaisons hydrogène. Cette fixation entraîne un encombrement stérique empêchant la synthèse du peptidoglycane et la déstructuration de la paroi bactérienne^{1,25}.

La vancomycine a été produite à la fin des années 50 pour traiter les infections à staphylocoques mais était peu utilisée jusqu'à la fin des années 70 avant l'émergence du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). La vancomycine est alors devenue l'antibiotique de référence pour le traitement hospitalier des infections sévères à cocci Gram positif résistant aux bêta-lactamines ou chez les patients allergiques aux bêta-lactamines²⁷. La vancomycine par voie orale est également utilisée dans le traitement des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*². En 1988, un autre glycopeptide qui présentait moins d'effets indésirables a été développé, la téicoplanine. La même année, a vu la parution de 2 articles évoquant les premières souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine.

La résistance des entérocoques aux glycopeptides est due à la modification de leur cible en produisant des précurseurs se terminant par D-alanyl-D-lactate (D-Ala-D-Lac) ou D-alanyl-D-sérine (D-Ala-D-Ser) et en éliminant les précurseurs naturels de haute affinité se terminant par D-Ala-D-Ala. L'affinité de la vancomycine pour les précurseurs modifiés est moins élevée que celle pour les précurseurs sauvages, 1 000 fois moins pour D-Ala-D-Lac et 7 fois moins pour D-Ala-D-Ser, ce qui définit des niveaux différents de résistance à la vancomycine^{25,28-30}. Cette modification est possible par l'intermédiaire de l'opéron⁹ de la résistance à la vancomycine, appelé Van, qui code pour des enzymes (dont une ligase) impliquées dans la synthèse des précurseurs de faible affinité, mais aussi dans la dégradation du précurseur normal. Cet opéron est porté par le chromosome bactérien ou un plasmide. A ce jour, 8 gènes acquis codant cette ligase ont été identifiés, *vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* et *vanN*; Un 9^{ème}, *vanC*, est intrinsèque chez les espèces *E. gallinarum* et *E. casseliflavus*^{1,25}. Les deux plus fréquents et qui nous intéressent ici, sont *vanA* et *vanB*. Ils déterminent des niveaux de résistance différents (tableau 1) :

- Une résistance inductible à de hauts niveaux de vancomycine, de phénotype VanA, majoritairement retrouvée chez *E. faecium*. Les souches VanA sont également résistantes à la téicoplanine par l'existence d'un autre gène (*vanZ*) sur l'opéron *vanA*.
- Une résistance inductible à des niveaux variables de vancomycine, de phénotype VanB, retrouvée chez *E. faecium* et *E. faecalis*, n'amenant qu'une résistance à la vancomycine. Les souches VanB restent a priori sensibles à la téicoplanine^h.

⁹ Unité d'ADN regroupant des gènes dont l'expression est coordonnée par un même promoteur

^h Une résistance à la téicoplanine a tout de même été observée chez les ERG *vanB* (Hayden and al. J Infect Dis, 1993)

Tableau 1. Gènes de résistance aux glycopeptides des entérocoques, d'après Cattoir et Leclercq²⁵

	Résistance acquise								Résistance intrinsèque
	Haut niveau		Variable	Modéré	Bas niveau				Bas niveau
	VanA	VanM	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanN	VanC
Sensibilité									
Vancomycine	R	R	r-R	R	r	r	r	r	r
Téicoplanine	R	R	S	r-R	S	S	S	S	S
Transférabilité	+	+	+	-	-	+	-	+	-
Expression	I	?	I	C	I/C	I	I	C	C/I
Localisation	Plasm(chr)	Plasm(chr)	Chr (plasm)	Chr (plasm)	Chr	Chr	?	Chr	Chr

R : haut niveau de résistance (CMI > 16 mg/L) ; r : bas niveau de résistance (CMI = 8 - 16 mg/L) ; S : sensible
I : inductible ; C : constitutive ; Plasm : plasmide ; Chr : chromosome

A noter, qu'en France, ces souches sont communément appelées « ERG » pour « entérocoques résistants aux glycopeptides » ou « ERV » pour « entérocoques résistants à la vancomycine », les deux étant de phénotype VanA ou VanB. Dans ce manuscrit, l'abréviation « ERG » sera utilisée.

Le rôle des ERG en pathologie humaine, notamment dans les infections associées aux soins, est aujourd'hui clairement établi, avec un risque d'impasse thérapeutique. Les ERG font partie des micro-organismes dit ESKAPE. ESKAPE est un acronyme utilisé par l'*Infectious Diseases Society of America* pour désigner 6 pathogènes, *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* et *Enterobacter spp.*, qui ont réussi à évoluer pour échapper aux effets des antibiotiques³¹. Ces 6 pathogènes font partie de la liste, diffusée par l'OMS, des bactéries pour lesquelles il est urgent de développer de nouveaux antibiotiques. Cette liste a été établie sur 10 critères pour évaluer la priorité de chaque pathogène : mortalité, impact sur les soins, impact communautaire, prévalence de la résistance, évolution de la résistance, transmissibilité, possibilité de prévention en milieu communautaire, possibilité de prévention en milieu hospitalier, possibilités thérapeutiques et accès thérapeutique³². Les ERG ont été classés en priorité haute (le niveau au-dessus et le plus élevé, étant priorité critique).

Le fait d'être porteur d'ERG expose à un plus fort risque de morbidité, de mortalité, d'augmentation des coûts de soins avec des hospitalisations prolongées et des traitements plus complexes en cas d'infections^{16,33,34}. Les possibilités thérapeutiques pour traiter les infections à ERG sont limitées. Les antibiotiques recommandés sont la daptomycine ou le linézolide, seuls ou associés à d'autres molécules pour les infections les plus sévères (ampicilline, ceftaroline, gentamicine, rifampicine, doxycycline), mais ces molécules

présentent plusieurs limites comme la voie d'administration (voie centrale), la tolérance, et le développement de résistances³⁵.

En France, bien que les infections à ERG soient encore peu fréquentes, leur portage a des effets néfastes : pour les patients colonisés, du fait des mesures de prévention mises en place et des difficultés de transfert qui en découlent ; ainsi que pour les établissements de santé en termes d'organisation des soins.

Enfin, la résistance de haut niveau VanA a la particularité d'être transférable à d'autres bactéries à Gram positif car elle est plasmidique. Elle se transmet par l'intermédiaire du transposonⁱ Tn1546 qui porte l'opéron *vanA*^{2,25,28,36}. Un mécanisme similaire peut être rencontré avec la résistance VanB quand l'opéron est porté par le transposon Tn1547²⁵.

Dès 1995, le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) publiait un guide pour une utilisation appropriée de la vancomycine à l'hôpital³⁷. Malgré tout, son utilisation régulière pour le traitement des infections à SARM couplée à la dissémination intra et inter hospitalière des ERG, a conduit à l'apparition de souches de *S. aureus* résistantes à la vancomycine (SARV), portant le gène *vanA*. En 2002, le premier cas clinique de SARV a été mis en évidence chez un patient dialysé aux États-Unis³⁸. En 2015, 14 cas y étaient répertoriés par le CDC³⁹. En dehors des États-Unis, peu de cas ont été identifiés : 1 cas en Inde en 2005⁴⁰, 4 cas entre 2014 et 2017 en Iran⁴¹ et 1 cas au Portugal en 2013⁴². La plupart de ces patients étaient également infectés par des ERG, ce qui suppose le transfert horizontal du transposon Tn1546 contenant le gène *vanA*, des ERG vers les *S. aureus*. La possibilité de ce transfert a été prouvée *in vitro* en 1992 et en 2011^{43,44}.

C. Surveillance et épidémiologie

1. L'émergence des ERG

Les premières souches d'ERG (*E. faecium*) VanA ont été isolées en 1986, en Angleterre et en France, dans des prélèvements cliniques de plusieurs patients^{45,46}. Aux États-Unis, le premier cas a été recensé en 1989 puis le nombre de cas a augmenté rapidement avec 361 cas au total en 1991 et 38 hôpitaux touchés⁴⁷.

Initialement, la situation en Europe était rassurante avec peu d'épidémies hospitalières, quelques-unes étant décrites dans des unités à risque comme les réanimations, les services de transplantation, d'hématologie et de néphrologie. Les ERG semblaient plus répandus dans les élevages et en communautaire, chez les personnes en bonne santé^{25,48}. La cause la plus probable selon les experts, était l'utilisation d'un glycopeptide, l'avoparcine, utilisé

ⁱ Un élément transposable, ou transposon, est une séquence d'ADN capable de se déplacer de manière autonome dans un génome

comme agent de croissance pour les animaux destinés à l'alimentation humaine en Europe^{49,50}. Les souches d'ERG animales et humaines restaient généralement sensibles à l'ampicilline. Cela a conduit, dans un premier temps, en 1997, à l'interdiction de son utilisation dans l'industrie alimentaire, par la directive 97/6/CE de la Commission européenne. Puis, en 1998, tous les antibiotiques utilisés en médecine humaine ont été interdits dans l'Union européenne en tant que complément alimentaire dans l'élevage. Enfin le 1^{er} janvier 2006, la commercialisation ou l'utilisation de tous les antibiotiques (y compris les 4 derniers qui restaient autorisés car ils n'avaient pas d'équivalent en médecine humaine) ont été interdites comme facteurs de croissance dans l'alimentation animale. Cette mesure s'inscrivait dans le contexte de la stratégie globale de la Commission européenne pour lutter contre la menace que représentait la résistance antimicrobienne pour la santé humaine, animale et végétale⁵¹.

Aux États-Unis, la vancomycine était par contre très utilisée en intraveineux en santé humaine. Après les premiers cas découverts à la fin de l'année 1989, la proportion d'ERG a rapidement augmenté dans les hôpitaux, à l'intérieur et en dehors des services à risque, passant de 0,3 % en 1989 à 7,9 % en 1993⁵². La majorité des souches étaient de type VanA (70 %, contre 20 % de VanB) et avaient un haut niveau de résistance à l'ampicilline et aux aminosides, ce qui laissait peu d'options de traitement. Les ERG ne semblaient pas diffuser en communautaire et chez les animaux aux États-Unis, où l'avoparcine n'a jamais été légale dans le milieu de l'agriculture²⁵.

En Europe, l'augmentation des situations épidémiques hospitalières a vu le jour dans les années 2000. La proportion d'ERG (*E. faecium*) dans les hémocultures a dramatiquement augmenté dans plusieurs pays européens comme l'Irlande, l'Allemagne et la Grèce. Ces souches différaient des premières souches communautaires, avec un haut niveau de résistance à l'ampicilline²⁵.

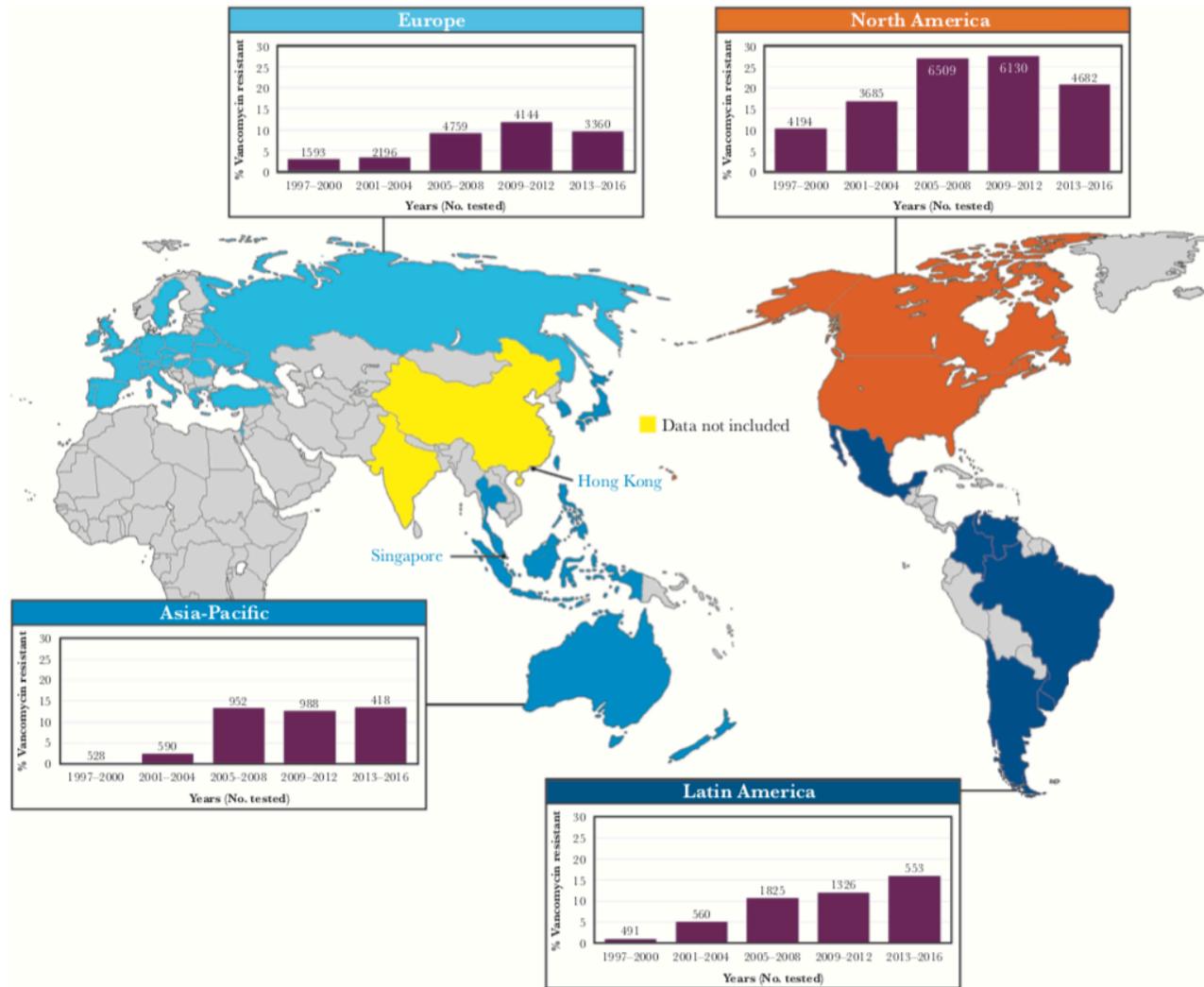


Figure 2. Évolution du taux de résistance à la vancomycine (VanA et VanB) des entérocoques dans différentes régions du monde (programme SENTRY)¹⁶

2. Les données de surveillance actuelles

Au niveau mondial, un programme de surveillance des antimicrobiens SENTRY est mené par les laboratoires JMI depuis 1997. Il surveille les pathogènes de différentes régions du monde (Europe, Amérique du nord, Amérique latine et Asie-Pacifique) et l'évolution des profils de résistance. Il recueille différents isolats cliniques : hémoculture, peau et tissus mous, tractus urinaires, agents pathogènes provenant de patients hospitalisés pour une pneumonie, infections intra-abdominales. En 2019, les données de 20 ans de surveillance des entérocoques ont été publiées (de 1997 à 2016)¹⁶. Concernant leurs résistances aux glycopeptides, les principaux résultats de l'analyse des 49 491 isolats (32 015 *E. faecalis* et 14 360 *E. faecium*) étaient :

Globalement, 16 % des souches d'entérocoques étaient résistantes. *E. faecalis* montrait des taux beaucoup plus bas de résistance avec 3 % des souches résistantes ; par contre *E. faecium* était résistant dans 47 % des cas. L'Europe montrait le taux de résistance le plus bas, avec 24 % ; l'Amérique du nord, le taux le plus élevé, avec 68 %.

Chez les *E. faecium* résistants, 91 % étaient des VanA (de 74 % en Asie-Pacifique à 95 % en Amérique du Nord, avec 80 % en Europe). Les autres souches d'*E. faecium* résistantes étaient des VanB.

Globalement, une diminution de la susceptibilité à l'ampicilline et à la vancomycine a été observée au fil du temps dans toutes les régions. Le linézolide a maintenu un niveau d'activité élevé (> 95 %) dans toutes les régions au cours de la période étudiée.

La figure 2 illustre l'évolution des taux de résistances (VanA et VanB) des entérocoques dans les régions du monde incluses dans le programme SENTRY.

Au niveau européen, de manière annuelle, l'EARS-Net (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*), coordonné par l'ECDC, fournit des données sur la résistance aux antibiotiques de sept espèces bactériennes provenant d'hémocultures et de liquides céphalo-rachidiens (hémocultures seules pour les staphylocoques et les entérocoques). Trente pays de l'Union européenne et de l'Espace économique européen y participent, dont la France.

Les données disponibles sur le site internet de l'ECDC⁵³ montrent qu'en 2018 :

Le taux de résistance d'*E. faecalis* à la vancomycine restait bas : en France, il était de 0,9 % en 2003, descendu à 0,0 % en 2016 et 2017, et de 0,1 % en 2018. Le pays le plus touché était la Lettonie avec 33,3 % de souches résistantes en 2017 et 11,4 % en 2018. La Roumanie, la Pologne, l'Italie, le Portugal et le Royaume-Unis présentaient des taux entre 1,1 % et 3,5 %.

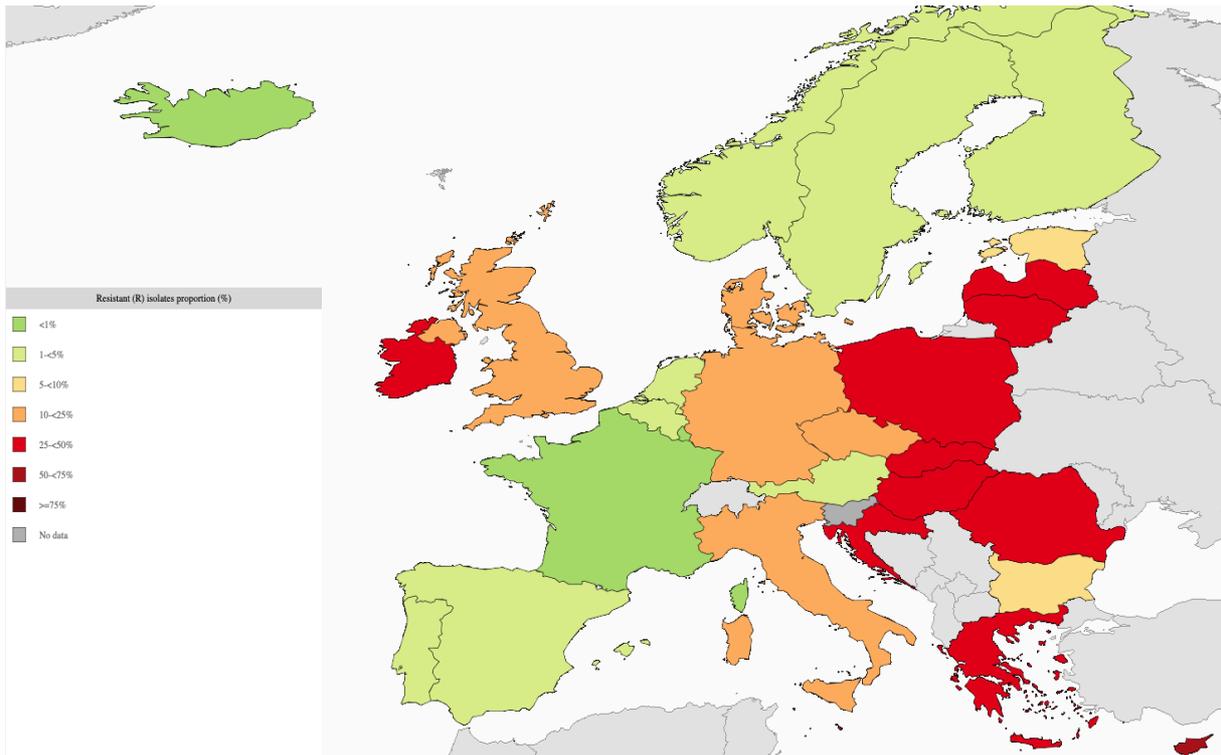


Figure 3. Taux de résistance à la vancomycine des *Enterococcus faecium* isolés des hémocultures en 2018 en Europe (données EARS-Net)⁵³

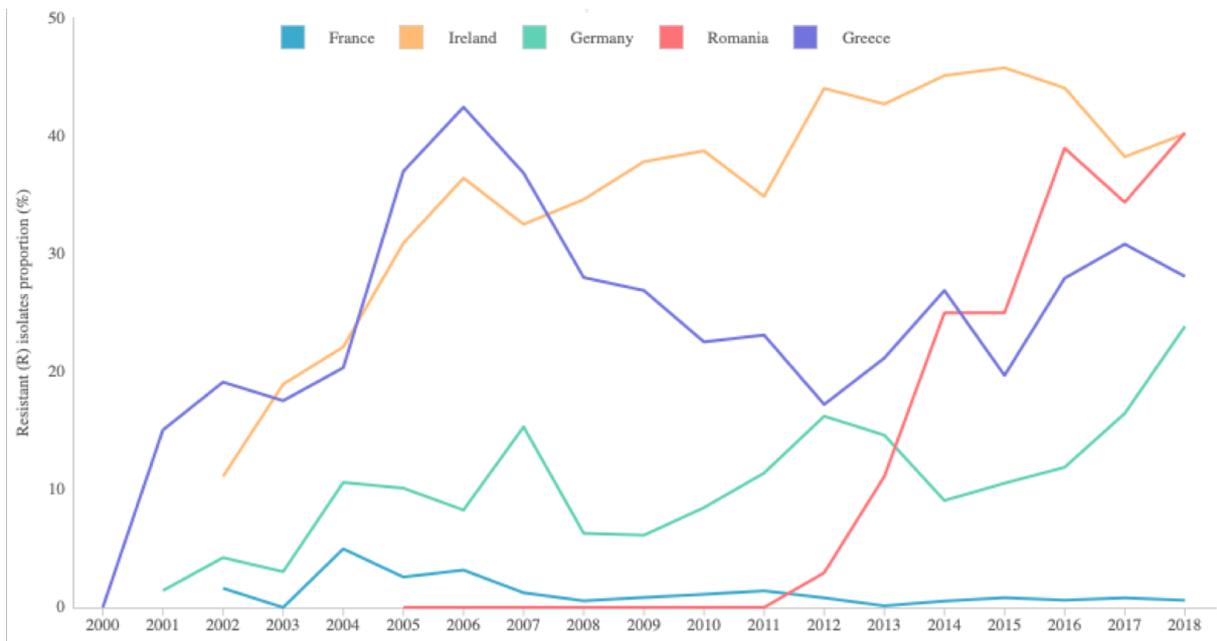


Figure 4. Évolution des taux de résistance à la vancomycine des *Enterococcus faecium* isolés dans les hémocultures de 2000 à 2018 dans 5 pays européens (données EARS-Net)⁵³

Le taux de résistance à la vancomycine des *E. faecium* était plus important, allant de 10,4 % en 2014 à 14,9 % en 2017. En France, la situation semblait maîtrisée depuis 2007, les derniers chiffres indiquant un taux de 0,6 % en 2018, contrairement à l'Allemagne, qui présentait des taux en augmentation, atteignant 23,8 % en 2018. La situation de l'Irlande est préoccupante depuis de nombreuses années, avec 40,2 % de leurs souches d'*E. faecium* résistantes à la vancomycine. Ce taux avait été atteint par la Grèce en 2006, avant une amélioration avec un taux à 28,1 % de résistances en 2018. En Roumanie et à Chypre, l'émergence de cette résistance semble être plus récente mais très importante, avec des taux à 0,0 % en 2011 puis respectivement à 40,3 % et 59,1 % en 2018. Ces résultats sont illustrés sur les figures 3 et 4.

En mars 2018, la Suisse, qui n'avait pas de programme de surveillance particulier concernant les ERG, a effectué une évaluation dans ses différents établissements, publics et privés. Ils ont rapporté que le taux d'incidence était passé de 0,3 cas par jour en 2015 à 1,6 cas par jour en 2018 (correspondant à 146 cas au 1^{er} trimestre 2018), avec 10 % d'infections⁵⁴. Dans le même temps, était rapportée une épidémie affectant 4 hôpitaux du canton de Berne de décembre 2017 à avril 2018, avec une souche d'ERG non encore détectée en Europe, la souche ST796 (détectée antérieurement en Australie et en Nouvelle-Zélande) se caractérisant par une diffusion rapide et la survenue de bactériémies⁵⁵.

En France, Santé publique France est chargé de surveiller l'évolution épidémiologique des BMR. En 2015, 125 000 infections à BMR étaient recensées et 5 500 décès étaient liés à ces infections. Les données des signalements externes des infections nosocomiales de 2001 à 2015 montraient que sur les 17 743 signalements, 8,1 % concernaient des ERG, correspondant à près de 3 000 patients dans 486 établissements (un signalement pouvant concerner plusieurs patients). La majorité des signalements rapportaient une colonisation (84 %), 8 % une infection et 3 % les deux. Les 3 régions qui semblaient les plus touchées étaient l'Île-de-France, la Lorraine et le Nord-Pas-de-Calais, notamment entre 2007 et 2010. Pour 29 % des épisodes signalés, il s'agissait de cas groupés, avec une médiane de 3 cas par épisode. Le mécanisme de résistance le plus fréquemment retrouvé était le phénotype VanA (72 % de signalements). En 2003, seuls 5 signalements concernaient des ERG, contre 245 en 2008. Le nombre de signalements a ensuite diminué puis s'est stabilisé (entre 110 et 155 signalements) jusqu'en 2014. Depuis 2015 ce chiffre augmente à nouveau avec 209 signalements en 2015 et 315 en 2018, 18 % concernant des cas groupés^{56,57}.

En 2017, la dernière enquête française de prévalence des infections nosocomiales montrait 0,4 % de résistance à la vancomycine pour *E. faecalis* et 5,1 % pour *E. faecium*¹⁸.

Enfin, le rapport d'activité 2018 du Centre national de référence (CNR) de la résistance aux antibiotiques indiquait avoir reçu 725 souches d'ERG, dont 67 % de phénotype VanA et

32 % de phénotype VanB. Parmi ces souches, 98 % étaient des *E. faecium*, 98 % étaient résistantes à l'ampicilline et 15 % étaient déclarées comme importées de pays étrangers, les principaux pays étant la Géorgie, la Turquie et la Tunisie. La grande majorité de ces souches appartenait au complexe clonal CC17. L'émergence des souches résistantes au linézolide décrite en 2017 a été confirmée avec 160 souches isolées en 2018 (+ 374 % par rapport à 2017), dont 23 souches d'*E. faecalis* et 137 souches d'*E. faecium*. Ce phénomène s'observe également au niveau mondial⁵⁸.

A la différence des *E. faecalis*, l'émergence rapide des *E. faecium* résistants aux glycopeptides s'explique par le fait qu'ils ont une plus grande habilité à développer des résistances. Suite à l'exposition à de nombreux antibiotiques, ils ont mis au point des mécanismes de transfert de gènes efficaces leur permettant des échanges avec d'autres bactéries dont ils sont proches dans le tractus digestif². Ainsi des épidémies à ERG surviennent plus fréquemment dans des unités particulières, comme la réanimation, l'oncohématologie, la transplantation rénale ou hépatique, où les glycopeptides sont largement utilisés, les réservoirs nombreux et le terrain des patients favorable.

II. La stratégie de maîtrise de la diffusion des ERG

Le manque de perspectives concernant de nouveaux antibiotiques rend les infections bactériennes préoccupantes à l'hôpital comme en ville. C'est pourquoi il est utile de comprendre leur mode de transmission et la manière de contrôler leur diffusion. Concernant les ERG, leur maîtrise est un vrai challenge car leur réservoir est large et leur diffusion se fait à bas bruit. Les patients porteurs sains sont les premiers réservoirs. Selon l'article de Cattoir et Leclercq paru en 2013, pour 1 patient infecté hospitalisé, 2 à 10 patients sont des porteurs sains²⁵.

Du fait de la présence des entérocoques dans le tractus digestif, la plupart des infections sont endogènes mais des contaminations exogènes sont possibles^{2,15}.

A. Modes de transmission des ERG

1. Manuportage

Le manuportage est la transmission de micro-organismes par l'intermédiaire des mains. Cette voie de transmission est certainement la plus importante en ce qui concerne la diffusion des BMR, les mains jouant le rôle de vecteur transitoirement contaminé.

Le portage asymptomatique des ERG au niveau de la flore digestive peut persister pendant plusieurs mois et des colonisations d'autres muqueuses peuvent survenir, comme des contaminations de l'estomac, de la gorge, du vagin ou de la peau. Les ERG peuvent alors être transférés à d'autres patients ou à l'environnement, après contact avec les mains, sur lesquelles les ERG peuvent persister pendant plusieurs minutes^{2,7,59}.

En 2005, une étude mettait en évidence que dans 11 % des cas, il y avait transfert des ERG via les mains des soignants (avec ou sans gants), lors de soins courants, d'un site contaminé (surface ou peau saine) vers un site non contaminé (surface ou peau saine)⁶⁰. L'année d'après, le résultat d'une autre étude montrait que la proximité et le fait de partager un soignant avec un cas, favorisaient l'acquisition d'une souche épidémique⁶¹. Il a été montré de manière expérimentale, en 1996, que des ERG pouvaient survivre 60 minutes sur le bout des doigts gantés ou non⁷. En 1999, Pittet évoquait la contamination des mains des soignants lors de soins courants. Celle-ci augmentait avec la durée du soin : en moyenne, 16 UFC de bactéries par minute lors de soins sans gants⁶². La recommandation diffusée suite à cette étude et toujours d'actualité, est la nécessité de réaliser une hygiène des mains avant et après chaque activité de soins avec des solutions antiseptiques, notamment les solutions hydro-alcooliques⁶³.

2. Environnement

Les épidémies hospitalières à ERG semblent être en relation avec la dissémination de souches appartenant au complexe clonal CC17 qui ont la particularité d'être bien adaptées à l'environnement hospitalier. Elles possèdent une séquence d'insertion spécifique dans leur génome (IS16), qui augmente la plasticité du génome et donc augmente la capacité d'adaptation de la souche. Certaines souches vont acquérir des gènes de virulence, comme le gène *esp*, codant pour une protéine de surface qui joue un rôle dans la formation de biofilm^{35,64,65}.

Un biofilm est une communauté de micro-organismes adhérents entre eux et à une surface, sécrétant une matrice adhésive et protectrice. Il fournit un environnement optimal pour l'échange de matériel génétique entre bactéries et augmente leur résistance aux antibiotiques, aux désinfectants et aux défenses immunitaires de l'hôte. Le biofilm peut se développer à l'intérieur des organismes vivants mais aussi sur des surfaces abiotiques comme les dispositifs médicaux ou du mobilier. Ce réservoir de pathogènes peut, par exemple, être à l'origine d'endocardites, d'infections urinaires sur sondes ou de colonisations persistantes de la flore digestive⁶⁶⁻⁶⁸.

La détection de la contamination environnementale n'est pas facile à mettre en évidence. La détection va dépendre de la méthode de prélèvement et de culture, de la disponibilité de la pièce ou du matériel où sont faits les prélèvements (souvent la chambre du patient) et les pratiques de bionettoyage².

Une étude menée en 2008 par Drees et son équipe montrait un risque accru d'acquisition d'ERG quand la chambre était antérieurement occupée par un porteur⁶⁹. Ce qui confirmait d'autres études plus anciennes qui montraient des contaminations de chambres en présence ou non de porteurs et une contamination plus importante quand les patients porteurs d'ERG avaient des diarrhées^{61,70}. Des études utilisant des méthodes d'observation ou des méthodes de fluorescence ont confirmé que seulement 40 % des surfaces proches des patients étaient entretenues conformément aux protocoles des hôpitaux⁷¹. Il a été montré que la persistance de la contamination de l'environnement était plus due à un défaut de pratique plutôt qu'à un défaut de procédure ou de produit⁷².

La transmission des ERG par l'environnement n'inclut pas seulement les surfaces mais peut concerner également les dispositifs médicaux. Dans un article de Boyce, en 2007, il est évoqué par exemple des épidémies à ERG causées par des contaminations de thermomètres^{73,74} ou encore d'un appareil à électrocardiogramme⁷⁵.

Des études expérimentales montrent que la survie dans l'environnement ne dépend pas de la résistance ou de la sensibilité de l'entérocoque, ni de l'espèce, *faecium* ou *faecalis*, ou si la souche testée est issue d'un prélèvement de l'environnement ou du patient^{5,6,8}.

B. Facteurs associés à l'acquisition des ERG

Les facteurs de risque d'acquisition des ERG sont décrits dans la littérature depuis de nombreuses années^{16,36,48,75-89}. Les plus fréquemment retrouvés sont :

- Les facteurs liés à l'hôte : âge avancé, diabète, insuffisance hépatique, transplantation d'organe nécessitant la prise d'immunosuppresseurs.
- Les facteurs liés aux soins : hospitalisation en oncologie ou en réanimation, durée d'hospitalisation, hospitalisations multiples, séances d'hémodialyse, présence de cathéters veineux centraux, proximité d'un patient porteur, notamment s'il a des diarrhées, ou partage de personnel avec celui-ci, la prise d'antibiotiques qui favorisent la pression de sélection ou la prise d'antiacides, moins décrite.

Ce paragraphe est volontairement court car c'est le thème de la 1^{ère} partie de ce manuscrit.

C. Mesures barrières contre les ERG

Les mesures barrières comprennent toutes les mesures qui peuvent être mises en place pour ralentir la diffusion d'un micro-organisme. Il existe différents niveaux de barrières : la vaccination, technique non encore appliquée dans le cadre des ERG ; les mesures pharmaceutiques ; et les mesures barrières en tant que telles.

Les deux facteurs en cause dans l'émergence et de la diffusion des ERG sont l'exposition de la population aux antibiotiques et la transmission interhumaine. Il convient donc d'agir sur ces deux facteurs : le bon usage des antibiotiques et la lutte contre les transmissions croisées.

Dans ce travail, nous nous intéressons plus particulièrement aux transmissions croisées. La maîtrise de ces transmissions croisées passe par différentes mesures de prévention et de contrôle des infections (PCI).

1. Les précautions standard

Les précautions standard sont les mesures d'hygiène à mettre en place pour tout patient, quel que soit son statut infectieux, quel que soit le lieu de soins. En effet, le statut du patient lors de sa prise en charge par un soignant, n'est pas toujours connu, il est alors essentiel de respecter ces mesures pour la sécurité du soignant mais aussi pour la sécurité des patients. A l'origine, ces précautions ont été édictées aux États-Unis, dans les années 80, pour

prévenir tout risque de contamination virale pour le personnel soignant lors d'actes de soins à risque de contact avec le sang ou un liquide biologique contenant du sang dans le contexte d'épidémies d'infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Elles ont été adoptées en France en 1989 par la Circulaire DGS/DH n°23 du 3 août 1989 relative à la transmission du VIH chez le personnel de santé. Elles ont été appelées précautions universelles.

Neuf ans après ces premières recommandations, il est apparu nécessaire de maîtriser le risque de transmission de l'ensemble des agents infectieux et d'évoluer vers l'application de précautions générales d'hygiène ou précautions standard (PS), en référence aux *standard precautions* définies par le CDC, à mettre en place pour tout patient. Ces recommandations ont été diffusées, en France, par la Circulaire DGS/DH/98 n°249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé.

Ces précautions ont évolué au fil des années. Elles ont été réactualisées, en juin 2017, par la Société française d'hygiène hospitalière⁹⁰. La dernière version se présente sous forme de 7 axes de prévention : champ d'application et stratégie de mise en œuvre ; hygiène des mains ; équipements de protection individuelle ; hygiène respiratoire ; prévention des accidents avec exposition au sang ou tout produit biologique d'origine humaine ; gestion des excréta ; et gestion de l'environnement.

Les 3 axes qui concernent le plus la maîtrise de la transmission des ERG sont l'hygiène des mains, la gestion des excréta et la gestion de l'environnement.

Hygiène des mains

Nous avons vu le rôle du manuportage dans la transmission des ERG, par conséquent l'hygiène des mains est une mesure majeure dans la maîtrise de la diffusion des ERG. Les PS indiquent que la technique de référence pour l'hygiène des mains est la friction avec un produit hydro-alcoolique. Le lavage des mains à l'eau et au savon doux est réservé aux situations où les mains sont visiblement souillées.

Dans un article paru en 1999, Pittet et al. mettaient en évidence qu'un simple lavage des mains avec du savon, avant de procurer un soin au patient, n'était pas suffisant, et qu'il fallait privilégier une désinfection des mains, à l'époque avec du savon antiseptique⁶². C'était pour eux la pierre angulaire du contrôle des infections par transmission croisée à l'hôpital. A la même époque, ils montraient que le taux de compliance à l'hygiène des mains était faible, en moyenne de 48 % lors de 2 834 observations. Leur analyse multivariée révélait que la non-compliance était plus importante chez les médecins et les aides-soignants par rapport aux infirmiers, qu'elle augmentait avec l'intensité des soins et lors des soins à haut risque de transmission. Par contre, la compliance était meilleure le week-end⁹¹.

Pittet et Griffith sont les inventeurs des solutions hydro-alcooliques (SHA). Ils ont donné le procédé de fabrication à l'OMS afin qu'elles puissent être fabriquées localement et à moindre coût dans le monde entier^j. Un autre article de Pittet et al., paru en 2000, montrait l'efficacité des SHA en termes d'augmentation de la compliance et de la diminution de l'incidence des infections nosocomiales (IN) et des infections à SARM. Les 20 082 observations, avant et après la campagne de promotion pour l'utilisation des SHA, ont mis en évidence que globalement la compliance est passée de 48 % en 1994 à 66 % en 1997, avec une augmentation de l'utilisation des SHA, par rapport au savon, au cours de leurs observations. La prévalence des IN a diminué de 17 % à 10 % et l'incidence des infections à SARM est passée de 2,2 à 0,9 épisodes pour 10 000 patients-jours⁹².

Cette technique est devenue depuis plusieurs années, la technique de référence dans tous les hôpitaux, par sa facilité d'utilisation, sa rapidité d'action et son efficacité.

Malgré cela, les différentes études, même très récentes, montrent que la compliance à l'hygiène des mains reste faible, dépassant rarement les 50 %⁹³⁻⁹⁶. Plusieurs techniques ont été testées pour évaluer la compliance à l'hygiène des mains, telles que les observations directes ou les systèmes automatisés avec ou sans stratégies complémentaires (formation, encadrement, etc.). L'étude de Boyce et al. publiée en 2019⁹³, rapporte que lors d'observations directes, les taux de compliance allaient de 65 % à 95 %. Avec les systèmes de surveillance automatisés, les taux de compliance étaient de 28 % et augmentaient suite à différentes stratégies complémentaires, atteignant 52 %. Une étude française, effectuée à Marseille par Dufour et al., publiée en 2017⁹⁵, montrait que la compliance était meilleure après les soins et quand deux soins étaient éloignés, chez les médecins et quand les soignants n'étaient pas seuls. Le taux de compliance était globalement de 23 %. Ces observations ont également été effectuées à l'aide d'un système de surveillance automatisé et non par observations directes (prévention de l'effet Hawthorne).

Gestion de l'environnement

Dans le cadre de la maîtrise de la diffusion des ERG, la gestion de l'environnement concerne particulièrement l'entretien du matériel ou des dispositifs médicaux (DM) et la désinfection de l'environnement, dit bionettoyage. Nous avons vu précédemment que les ERG étaient bien adaptés pour survivre sur les surfaces inertes et que cela pouvait être une source d'épidémie. La contamination de l'environnement peut être responsable de contaminations à ERG, par transmissions directes aux patients, notamment via les DM, mais aussi par transmissions indirectes, par l'intermédiaire des mains des soignants.

^jhttps://www.who.int/gpsc/5may/tools/system_change/guide_production_locale_produit_hydro_alcoolique.pdf

Les études sur le sujet montrent un impact positif de l'amélioration du bionettoyage et de l'entretien des DM sur les épidémies à ERG, indépendamment d'autres mesures^{75,97,98}. Il existe divers procédés pour la désinfection des surfaces : les produits chimiques, des méthodes sans contact comme la vapeur, la désinfection par voie aérienne ou les ultraviolets, ou encore la modification des revêtements en utilisant le cuivre qui a des propriétés antimicrobiennes⁹⁹. Des études sont encore nécessaires pour évaluer les meilleures stratégies. De plus, comme évoqué précédemment, il a été montré que la contamination de l'environnement par les ERG est plutôt due à un défaut de pratique qu'à un défaut de procédure ou de produit⁷².

Gestion des excréta

La gestion des excréta^k est un axe qui a été ajouté lors de l'actualisation des PS en 2017. Le microbiote intestinal constitue un réservoir important de bactéries, le risque de dissémination qui en résulte ne doit pas être négligé. Le terme de « nouveau péril fécal » est utilisé pour illustrer l'importance de cette problématique en lien avec les BMR et pour souligner le rôle crucial de la gestion des excréta. Le partage de sanitaires a déjà été identifié comme source de transmissions croisées d'ERG¹⁰⁰. De même la contamination des mains ou de la tenue des soignants lors de la prise en charge des équipements destinés à l'élimination des excréta est possible si les mesures d'hygiène adéquates ne sont pas respectées.

2. Les précautions complémentaires contact

A l'origine, en 1998 en France, les précautions complémentaires d'hygiène étaient appelées isolement septique¹⁰¹. Ces mesures d'hygiène sont mises en place pour empêcher la diffusion de micro-organismes contre lesquelles les PS seules ne suffisent pas. Elles sont définies en fonction de l'agent infectieux et de son mode de transmission. Elles sont de 3 types : contact, gouttelettes et air. Celles qui concernent les ERG sont celles de type contact. En 2009, le terme isolement septique a été abandonné et les précautions complémentaires de type contact (PCC) ont été révisées par la Société française d'hygiène hospitalière¹⁰². Les principales mises à jour ont été le recours aux SHA pour l'hygiène des mains à la place du savon et l'arrêt du port systématique des gants dans le cadre des PCC. A l'époque, cette dernière mise à jour ne concernait pas les micro-organismes émergents tels que les ERG. En 2013, dans le guide du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) sur les recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement

^k Les excréta désignent les substances éliminées par l'organisme : urine, matières fécales, vomissures, etc.

résistantes aux antibiotiques émergentes (BHRe), il était mentionné que les PCC actualisées s'appliquaient dorénavant aux ERG¹⁰³.

Pour la maîtrise des ERG, ces mesures viennent compléter les PS quand un patient est connu porteur d'ERG ou à risque de l'être. Les patients susceptibles d'être porteurs d'ERG sont les patients pris en charge par la même équipe soignante qu'un porteur ou les patients ayant été hospitalisés dans un pays étranger dans les 12 derniers mois. L'indication des PCC pour ces patients, ajoute aux PS : la prise en charge dans une chambre individuelle, la signalisation de ces mesures sur la porte de la chambre et dans le dossier médical du patient, le port de tablier pour tous les contacts directs avec le patient (protection de la tenue), l'utilisation de petit matériel dédié au patient et des soins personnalisés et regroupés par opposition aux soins sériels.

Il est difficile de connaître l'impact de ces PCC sur la transmission des ERG car tous les pays n'adoptent pas la même politique de prévention. Aux États-Unis et dans beaucoup d'autres pays, les *Contact Precautions* impliquent le port de gants et d'une surblouse en systématique¹⁰⁴. Néanmoins, des études récentes sur les *Contact Precautions* remettent en question l'utilité de ces mesures, notamment si le respect de l'hygiène des mains est élevé¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

3. Les précautions spécifiques pour les BHRe

En 2013, dans le guide du HCSP¹⁰³, les BHRe ont été définies comme des bactéries commensales du tube digestif, résistantes à de nombreux antibiotiques, avec des mécanismes de résistance aux antibiotiques transférables entre bactéries et émergentes selon l'épidémiologie connue, c'est-à-dire n'ayant diffusé en France que sous un mode sporadique ou un mode épidémique limité. Ainsi, sont considérées comme BHRe, parmi les bacilles à Gram négatif, les entérobactéries productrices de carbapénémases (EPC), et parmi les cocci à Gram positif, les ERG (*E. faecium*).

Les principes de ces mesures spécifiques reposent sur l'identification des patients à risque et leur dépistage à la recherche du portage digestif de BHRe, l'application des PCC avec un très haut niveau de respect, et une organisation spécifique des soins, allant jusqu'à la mise en place d'équipes dédiées.

L'identification des patients à risque et leur dépistage repose sur le principe du *search and destroy* mis en place dans les pays du nord de l'Europe pour contrôler la diffusion des SARM et qui a montré son efficacité¹⁰⁸. Appliquée aux ERG, cette mesure est appelée *search and isolate* du fait de l'impossibilité de décoloniser le patient (les mesures de

¹ *E. faecalis* a été exclu de cette définition car il est rarement impliqué dans les épidémies

décolonisation vis à vis des ERG s'étant montrées inefficaces¹⁰⁹⁻¹¹²) mais la possibilité de rechercher les patients susceptibles d'être porteurs d'ERG, de les dépister et d'appliquer les PCC en attendant le résultat des dépistages.

L'organisation spécifique des soins avec notamment la prise en charge des patients porteurs par du personnel paramédical dédié facilite le respect des PS et PCC par les professionnels. Il n'existe pas d'études évaluant l'efficacité de cette mesure isolée des autres mais la combinaison des différentes mesures a déjà montré son efficacité sans pour autant éradiquer totalement les ERG¹¹³⁻¹¹⁵.

En France, la prise en charge par du personnel dédié est parfois appelé *cohorting*, mais cette notion est associée à plusieurs définitions. Ce terme peut parfois exprimer le regroupement géographique des patients porteurs, avec ou sans personnel dédié pour le porteur, dans une unité existante prenant en charge des patients non porteurs. Il est également utilisé pour désigner la prise en charge des patients porteurs dans une unité dédiée, avec du personnel dédié médical et paramédical.

Dans les articles en langue anglo-saxonne, le terme *cohorted* est utilisé et correspond au fait de dédier du personnel aux patients porteurs, totalement ou partiellement. Le terme *isolation unit* est utilisé pour l'unité dédiée.

4. La levée des mesures

La question de la levée des mesures complémentaires et spécifiques pour les patients porteurs d'ERG n'a, à ce jour, pas trouvé de réponse consensuelle. En effet le portage sain dans le tube digestif peut être long et certains patients peuvent devenir pauci-excréteurs, lorsque la concentration en ERG passe sous le seuil de détection des tests microbiologiques, qui sont donc négatifs, alors que les patients sont toujours porteurs (patients également appelés non excréteurs). Cette situation peut survenir quand les patients ne sont plus soumis à une pression de sélection. Néanmoins, au cours d'une nouvelle antibiothérapie, ces patients peuvent redevenir excréteurs. Les recommandations françaises ne fournissent pas de critères permettant de considérer un patient non porteur et donc de lever les mesures. Un patient découvert porteur, sera donc considéré porteur à vie. Néanmoins, la prise en charge d'un patient connu porteur et ayant des prélèvements négatifs (patient non excréteur), engendrera la mise en place des PCC pour lui, mais pas des mesures spécifiques BHR.

En dehors de la France, les pratiques sont variables. En 1995, l'HICPAC (*Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*) proposait de lever les PCC après 3 dépistages négatifs à une semaine d'intervalle³⁷. En 2007, le CDC reprenait cette recommandation dans son guide sur les précautions complémentaires, qui est toujours d'actualité, mais précisait

qu'il convenait d'être prudents et de, soit considérer un patient porteur d'ERG comme définitivement colonisé, soit de réaliser le triple dépistage uniquement après 6 ou 12 mois sans hospitalisation, antibiothérapie et dispositif médical invasif¹⁰⁴.

Cependant, plusieurs études ont montré qu'une réémergence du portage d'ERG était possible après 3, voire 4 dépistages négatifs hebdomadaires¹¹⁶⁻¹¹⁸, notamment l'une d'entre elles qui a montré que le portage chez des patients répondant à ce critère, pouvait persister pendant 5 ans¹¹⁸. Une revue de la littérature américaine datant de 2014¹¹⁹ montrait une durée de portage allant de 1 à 43 semaines avec une médiane à 26 semaines, les critères de clairance variant de 1 à 3 dépistages négatifs. La réémergence et la durée de portage sont influencées par la prise d'antibiotiques dans plusieurs études¹¹⁶⁻¹²⁰.

En 2018, la SHEA (*Society for Healthcare Epidemiology of America*) a publié des recommandations sur la levée des PCC mises en place en cas de SARM, d'ERG, de *Clostridium difficile* et d'entérobactéries multirésistantes. Selon eux, en cas d'infection à ERG, les PCC peuvent être levées après obtention d'1 à 3 prélèvements de selles (ou de dépistages rectaux) négatifs, après le traitement de l'infection, sauf dans certaines situations (patients immunodéprimés, antibiothérapie à large spectre, unités protégées, établissements avec un taux élevés d'ERG). Les recommandations restent donc prudentes et malheureusement, le portage sain n'est pas évoqué¹²¹.

Dans leurs commentaires, les auteurs des recommandations indiquent avoir effectué une enquête au sein de leur réseau de 134 instituts dont 26 % étaient hors d'Amérique du Nord : 90 % indiquaient mettre en place des PCC pour les patients porteurs d'ERG, 61 % avaient une procédure pour lever les PCC, 55 % utilisaient les dépistages (le plus souvent rectaux) pour cela mais les sites infectés pouvaient aussi être prélevés (28 %). Dans 46 % des réponses, 3 dépistages négatifs étaient requis pour lever les PCC, le plus souvent ces dépistages devaient être séparés d'au moins 5 jours (42 % des répondants) et dans 65 % des cas, les patients ne devaient plus être sous antibiotiques actifs contre les ERG depuis 1 à 5 jours. La décolonisation était utilisée dans 3 % des instituts questionnés.

En France, en 2008, l'équipe du Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'inter-région Est (CCLIN Est) avait proposé des critères intégrant la notion d'antibiothérapie pour la levée des mesures (appelée « négativation »)¹²² : « si un patient connu porteur d'ERG reçoit un traitement antibiotique d'une durée d'au moins 5 jours faisant appel à des céphalosporines de troisième génération injectables, aux pénems, aux fluoroquinolones, aux nitroimidazolés et/ou aux glycopeptides et prescrit dans un contexte clinique infectieux établi, il est alors recommandé de réaliser un prélèvement de contrôle entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jour suivant la fin de cette antibiothérapie. Si ce prélèvement s'avère négatif, alors le patient est considéré comme définitivement négativé ». Ce terme

« négativé » est utilisé pour caractériser le patient anciennement connu porteur chez qui nous ne pouvons plus mettre en évidence de colonisation.

Cette procédure de négativation n'a jamais été validée au niveau national mais est appliquée, depuis la publication de ce guide, dans l'inter-région Est de la France et notamment aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), où une étude est actuellement en cours pour évaluer cette procédure. Les premiers résultats ne montrent pas de « repositivation » des patients négativés.

Nous avons vu que l'émergence et la diffusion des ERG est dû à de multiples phénomènes qui ont lieu à différentes échelles : microbiologique (acquisition de résistances), individuelle (colonisation, voire infection), et populationnelle (transmission directe ou indirecte). En termes de recherche, il est possible d'étudier les facteurs en cause dans l'acquisition et la transmission des ERG, dans le présent ou le passé, mais il est complexe d'évaluer l'impact des différentes mesures de prévention. La modélisation peut permettre de le faire grâce aux simulations.

III. La modélisation de la transmission des maladies infectieuses et son intérêt dans la prévention de la diffusion des ERG

A. La modélisation des maladies infectieuses

1. Qu'est-ce que la modélisation ?

Le terme « modèle » a d'abord été utilisé aux Beaux-Arts au XVI^e siècle pour décrire une « représentation en petit de ce qui sera produit en grand »¹²³. Dans le monde scientifique, un modèle est, comme le définissait Chevret en 2007, une « représentation ou une description, bien définie et bien organisée, d'un aspect du monde réel auquel on s'intéresse. Le décrivant avec précision, il permet d'en prévoir certains aspects, par exemple son évolution dans le futur, et éventuellement de l'expliquer à partir de phénomènes plus simples ou de principes généraux »¹²³.

Le terme « modèle mathématique » est souvent employé dans la mesure où un modèle quantifie un phénomène. Il décrit, dans un langage mathématique, le phénomène étudié.

Les modèles sont donc des représentations simplifiées de la réalité. Ils peuvent permettre de faire le lien entre le microscopique (l'individu) et le macroscopique (la population) et sont surtout utilisés pour anticiper des événements. Ils ne sont pas supposés reproduire la réalité mais ils doivent reproduire au mieux les caractéristiques du phénomène étudié en fonction des objectifs fixés. Pour l'étude des maladies transmissibles, il s'agit d'expliquer et de prévoir la dynamique des maladies grâce à des modèles spatio-temporels, et d'adapter les mesures de prévention en conséquence¹²⁴⁻¹²⁷.

Le premier modèle utilisé en maladies infectieuses a été celui de Bernoulli, publié dès 1766, dans son « essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite Vérole, et des avantages de l'inoculation pour la prévenir ». Il a alors établi le rôle de la vaccination dans l'épidémie de variole¹²⁸. Par contre, ce n'est qu'au XIX^e siècle que les modèles mathématiques commenceront à se développer.

La structure des premiers modèles peut être décrite simplement. Elle est représentée par des « boîtes » qui indiquent les différents états dans lesquels se trouvent les individus d'une population. Le changement d'état est symbolisé par des flèches. Des ensembles d'équations différentielles formalisent les transferts entre les boîtes. Des hypothèses simplificatrices de la réalité sont émises et sont essentielles à la formulation des modèles¹²³⁻¹²⁶.

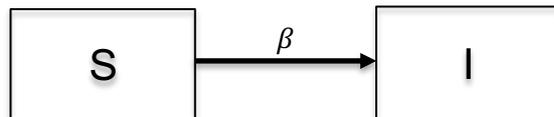
On distingue deux grands types de modélisations :

- Les modèles déterministes : les taux de transfert entre les compartiments sont fixés sans aucune notion de probabilité. Les conditions initiales déterminent donc le futur. Ces modèles étudient les phénomènes à l'échelle macroscopique, la population.
- Les modèles stochastiques : Ils associent des distributions de probabilités aux taux de transfert. Ils étudient d'avantage les phénomènes à l'échelle microscopique, l'individu. Ils sont, de ce fait, plus complexes à mettre en œuvre.

2. Les différents modèles pour étudier la dynamique des maladies infectieuses

Les modèles déterministes

Le premier modèle déterministe est celui de Hamer, en 1906. C'est une application de la loi d'action de masse. Il a été construit pour comprendre la récurrence des épidémies de rougeole. La propagation du micro-organisme est modélisée dans une population supposée constante, divisée en 2 groupes : les non malades ou susceptibles (S) et les infectés (I). La propagation est supposée se faire par contact direct entre S et I et les contacts sont considérés homogènes^{123-126,129}.



Le nombre de nouveaux cas infectés par intervalle de temps est directement proportionnel au nombre total de contact possible entre S et I, avec un facteur β (taux de transmission). β représente le fait que tous les contacts n'ont pas lieu durant cet intervalle de temps et qu'ils n'amènent pas tous à une contamination. Ce type de modèle est basé sur un ensemble d'équations différentiels :

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI$$
$$\frac{dI}{dt} = \beta SI$$

Cela revient à considérer le nombre de sujets sensibles et infectés comme continu.

En 1911, Ross s'intéressait à l'incidence et au contrôle de la diffusion du paludisme. Il est connu pour avoir développé le modèle hôte-vecteur. Avec ce modèle, il a été le premier à utiliser le concept de seuil dans son « théorème du moustique ». Il affirmait que pour éradiquer le paludisme dans une zone, il fallait faire baisser la densité des moustiques dans cette zone et qu'il y avait une densité critique de moustiques.

A suivi le modèle de Kermack et McKendrick, en 1927, qui est une extension du modèle de Hamer en y ajoutant un troisième compartiment, celui des retirés ou immunisés (R), ce qui a

donné le modèle SIR. De même, dans ce modèle, le nombre de retirés par intervalle de temps est directement proportionnel au nombre d'infectés avec un facteur γ (taux de retrait). Le concept de seuil est également utilisé dans ce modèle, ce qui a permis d'établir le « théorème du seuil » : une épidémie n'aura pas lieu si le nombre initial de réceptifs (S) est inférieur au taux de retrait relatif égal à γ/β ; quel que soit le nombre d'infectés.

C'est sur cet argument que repose les campagnes de vaccination^{124–126,129–131}.



A cette époque, aucun nom ou aucun symbole n'était utilisé pour désigner ce seuil.

C'est en 1952 qu'apparaît la notion de reproduction, appelé Z_0 , avec McDonald qui reprend les travaux de Ross sur le paludisme et permet de préciser le niveau des mesures à mettre en place afin d'éradiquer la maladie. Ce modèle hôte-vecteur sera alors connu sous le nom du modèle de Ross-MacDonald.

En 1974, Dietz et Hethcote amènent la notion de taux de reproduction de base, R_0 , qui est à l'origine, en 1886, d'un concept démographique et écologique pour représenter le nombre moyen de filles qu'aura une femme au cours de sa vie. Plus tard, Diekmann et Herterbeek en donneront une définition mathématique précise¹³⁰.

Le nombre de reproduction, R est le nombre moyen de cas secondaires produits par une personne infectée pendant toute sa période de contagiosité.

$$R = \frac{\beta S}{\gamma}$$

Quand $R > 1$, il y a épidémie ; R dépend de S

Vient ensuite le nombre de reproduction de base, R_0 , qui est le nombre de cas secondaires suite à l'introduction d'un individu moyen infecté dans une population hôte entièrement constituée d'individus susceptibles.

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$$

γ étant le taux de retrait du compartiment infecté, $1/\gamma$ représente la durée moyenne de contagiosité, notée D , alors $R_0 = \beta ND$.

A partir des modèles SIR, d'autres modèles ont été développés en y ajoutant des compartiments et des flèches pour prendre en compte par exemple l'immunité maternelle (M), un individu contaminé mais non contagieux (E), un individu vacciné (V), la quarantaine (Q), ou un individu qui guéri, ce qui donne de multiples modèles : SI, SIS, SIR, SIRS, SEIR, SEIRS, MSIR.

Ces modèles déterministes sont bien adaptés aux populations de grande taille, modélisant une transmission en moyenne, mais pour une population de petite taille, l'hypothèse du nombre continu d'individus sensibles et infectés n'est pas transposable.

Les modèles stochastiques

L'utilisation de modèles au niveau individuel détache les hypothèses de population infinie (ou de grande taille) et permet d'introduire des caractéristiques propres aux individus.

Dès 1889, Enko publiait un modèle probabiliste pour décrire une épidémie de rougeole. Ce modèle est le précurseur du modèle de Reed et Frost, construit en 1928. Ce modèle suppose que la diffusion de la maladie s'effectue par un processus de Markov à espace d'états discrets : le temps et les états des individus sont définis comme un ensemble de valeurs discrètes. L'état des individus change à chaque temps discret de manière probabiliste (aléatoire) selon des règles simples qui supposent que le nombre de contaminations au temps $t+1$ va dépendre du nombre de contaminations et de susceptibles au temps t et ne dépend pas de l'état antérieur (pas de « mémoire »).

Les liens entre les individus créent un réseau d'interactions par lequel la maladie diffuse. Dans les modèles simples, les probabilités de transition restent constantes dans le temps (processus de Markov homogène). Dans ce cas, pour une population de grande taille, ce modèle sera très proche des modèles déterministes.

Des modèles non markoviens ont également été développés, prenant en compte « la mémoire ». Ces modèles prennent explicitement en compte le temps depuis l'infection (temps de contagiosité)^{123,125,131}.

L'hétérogénéité

Qu'ils soient déterministes ou stochastiques, les hypothèses de ces modèles étaient d'avoir une population stable (taille constante) et une diffusion homogène de l'infection dans la population. Il était donc nécessaire d'avoir recours à des modèles plus complexes pour mieux refléter la réalité.

Pour les modèles endémiques, il a fallu ajouter la notion d'entrée et de sortie des compartiments, correspondant aux naissances et aux décès. Cela en maintenant la taille de la population constante, ce qui s'est avéré être un souci pour les maladies qui présentaient un taux de mortalité élevé ayant des conséquences sur la population, comme par exemple la peste, la rougeole, la variole ou la tuberculose.

Pour prendre en compte l'hétérogénéité de la population, il a fallu la diviser en sous-groupes à l'intérieur desquels les membres avaient des contacts homogènes et des caractéristiques communes (durée de contagiosité, susceptibilité génétique, résistance, caractéristique démographique, etc.). Tous les individus ne sont pas également réceptifs à

l'infection (facteurs de risque) ou ne sont pas également exposés à l'infection (ex. : maladies sexuellement transmissibles). Ceci a d'abord été utilisé pour prendre en compte l'âge comme variable dépendante du temps (*age-structured model*) car le type de contacts et le risque de maladies différent selon l'âge, la vaccination est préférentiellement ciblée sur une tranche d'âge et les données démographiques sont souvent données par âge.

Cette approche a été étendue à tous les modèles SIR, SEIR et SEIRS avec n groupes. Le taux de transmission β est alors remplacé par une matrice, dit WAIFW (*Who Acquires Infection From Whom*). S'il y a n groupes, alors nous avons une matrice avec n^2 éléments^{125,126,129,131}.

$$\begin{pmatrix} \beta_{yy} & \beta_{yo} \\ \beta_{oy} & \beta_{oo} \end{pmatrix}$$

La diffusion spatiale

Les maladies infectieuses sont des maladies qui diffusent « géographiquement », parfois à grande échelle, comme la peste en Europe au XIV^e siècle ou plus récemment la grippe A (H1N1) avec une diffusion mondiale. Or dans les modèles classiques, la mobilité des personnes n'est pas prise en compte, alors qu'il s'agit d'un paramètre essentiel.

Des modèles spatialement explicites, ou en métapopulations, ont donc été développés. Ils considèrent des populations spatialement distinctes qui interagissent entre elles via la mobilité des personnes. Quand les données réelles ne sont pas disponibles, la mobilité humaine peut être estimée par des modèles mathématiques :

Il y a d'abord eu le modèle de gravité, basé sur l'analogie avec la loi d'attraction gravitationnelle de Newton, développé par Tinbergen en 1962.

En 2012, Simini a développé le modèle de radiation. Il résulte d'une extrapolation du principe d'absorption des rayonnements électromagnétiques¹³².

En 2017, Sallah et l'équipe du SESSTIM de Marseille, ont publié un nouveau modèle, le modèle d'impédance, qui est une adaptation de la loi d'Ohm¹³³.

Quand les données de mobilité réelles sont connues, il est possible d'utiliser des modèles en réseaux. Un réseau est composé de nœuds, représentant les différentes entités qui abritent le pathogène (personne, établissements, etc.), et d'arêtes, reliant les nœuds entre eux et permettant la diffusion du pathogène.

Un autre modèle a été utilisé pour prendre en compte la diffusion spatiale des agents infectieux. Reluga, en 2004, a complété le modèle SIR de Kermack et McKendrick avec un nouveau compartiment (A) décrivant l'agent infectieux. Les personnes peuvent être contaminées par une personne infectée ou par ce réservoir¹³⁴.

Les modèles basés sur les agents ou agent-based models (ABM)

Les ABM sont très différents des modèles compartimentaux à base d'équations différentielles. Ils font partie des systèmes multi-agents qui sont apparus plus récemment grâce aux évolutions informatiques et à la puissance des ordinateurs. Ils sont certainement les modèles les mieux adaptés pour la simulation de systèmes épidémiques complexes, telle que la diffusion des BMR à l'hôpital. Ils sont capables de prendre en compte la mobilité, l'évolution de la maladie au sein de l'hôte, la transmission de la maladie entre les hôtes, les interactions entre les individus et avec l'environnement, les caractéristiques des individus, et sont bien adaptés aux petites populations car ils sont stochastiques^{127,131,135}.

Ce sont des modèles libres de toute équation. L'idée de fond des ABM peut être illustrée par les automates cellulaires. Un automate cellulaire est une grille de cellules à 2 dimensions où chaque cellule a un état défini à chaque temps (parmi un nombre défini d'états). Les valeurs (ou états) de chaque cellule sont définis par un ensemble de règles. La valeur suivante dépend de la valeur actuelle et de la valeur des 8 cellules voisines.

Le « jeu de la vie » développé par le mathématicien Conway en 1970, est un bon exemple. Dans le jeu de la vie, les deux états possibles pour les cellules sont « vie » et « mort ». Il y a 3 règles simples : une cellule morte possédant exactement trois voisines vivantes devient vivante (elle naît) ; une cellule reste vivante si elle possède exactement deux voisines vivantes ; dans le cas contraire, elle meurt.

A côté des automates cellulaires qui interagissent avec leur voisins directs, les réseaux sont également utilisés dans les ABM et permettent d'élargir les interactions entre les agents.

De ces règles simples dictées au niveau individuel, émerge une « intelligence distribuée » (*swarm intelligence*) au niveau de la population^{127,135}.

Macal et North listent les caractéristiques d'un agent dans leur article paru en 2008¹³⁵. Dans les ABM, l'agent est :

- un individu identifiable et discret (délimité) avec un ensemble de caractéristiques et de règles qui gouvernent son comportement et sa prise de décision ;
- il est autonome et autogéré ; il fonctionne indépendamment de son environnement et de ses interactions avec les autres agents ;
- il est social, il interagit avec les autres agents, suit un protocole, reconnaît et distingue les caractéristiques des autres agents ;
- il est positionné dans son environnement ;
- il peut avoir un objectif et essayer de l'atteindre dans le respect des règles édictées en comparant le résultat de son comportement et son objectif ;
- il est flexible, il a la capacité d'apprendre et d'adapter son comportement.

Les ABM sont connus sous différents noms : IBM pour *individual-based model* ; ou ABS pour *agent-based simulation* ou *system* ; ou ABMS pour *agent-based modeling and simulation*, ou des termes plus généraux comme simulations informatiques, micro-simulations, automate cellulaire ou systèmes adaptatifs complexes. La simulation se réfère au fait que les processus dynamiques d'interactions sont simulés de façon répétée dans le temps.

Les ABM ont d'abord été utilisés en sociologie pour modéliser les comportements humains dans la société et la prise de décision. Ils sont utilisés de plus en plus fréquemment car les modèles classiques ne sont pas capables de prendre en compte la complexité du monde réel du fait de leurs hypothèses sous-jacentes.

En 1971, Sakoda formulait le premier ABM social, le *Checkerboard Model*, pour étudier la ségrégation dans les logements (les ghettos). Ensuite les ABM sont apparus dans le domaine de l'économie au début des années 2000, puis en archéologie et anthropologie pour expliquer la croissance et le déclin de civilisations anciennes. Au début des années 2000, sont apparus des ABM appliqués à la diffusion des maladies transmissibles. Devant la difficulté de mettre en œuvre certains essais expérimentaux, pour des problèmes éthiques de sécurité des patients, des questions de coût ou de temps, les simulations multi-agents peuvent donc être une alternative car elles prennent en compte la complexité du monde réel à des niveaux appropriés^{127,135-138}.

La méthodologie des ABM est plus difficile à décrire que celles des modèles compartimentaux, qui peuvent être formulés en langage mathématique. Par conséquent, elle est souvent incomplète dans les publications et donc difficilement reproductible. Dans ce contexte, en 2006, un document générique a été développé. Il s'agit de l'*ODD protocol (Overview, Design concepts, and Details)*. Les chercheurs l'ayant développé, proposent de le joindre à chaque publication^{127,139,140}.

B. Les modèles de diffusion des infections nosocomiales

En 2019, une revue de la littérature a été publiée sur les modèles parus entre 2006 et 2016, concernant les micro-organismes résistants aux antimicrobiens, à l'hôpital ou en communautaire¹⁴¹. Au total, 273 études répondaient à leurs critères.

La population d'étude était les établissements de santé pour 71 d'entre-elles (27 %), 11 autres faisaient le lien entre le communautaire et les hôpitaux. Soixante-treize études (28 %) se basaient sur leurs données réelles pour les paramètres du modèle. Les méthodes déterministes étaient les plus fréquentes (66 %), 22 % de méthodes stochastiques, 9 % utilisaient les 2 méthodes et 3 % étaient des études « hybrides ». Logiquement les modèles compartimentaux étaient les plus fréquents, 76 %, pour 12 % d'ABM.

Le micro-organisme le plus étudié étaient le SARM, qui est d'avantage un pathogène hospitalier, avec 65 études, suivi des pathogènes qui diffusent beaucoup en communautaire, la tuberculose, avec 43 études, puis le VIH et la grippe. Les ERG étaient au 8^e rang, avec 10 publications. Les paramètres n'étaient pas toujours spécifiques d'une région géographique : le SARM était plutôt étudié en Europe, en Amérique, et dans le Pacifique occidental, tandis que la tuberculose était le sujet d'étude principal en Afrique, en Asie du sud-est et dans le Pacifique occidental. La diffusion du VIH était très peu étudiée en Europe.

Les différentes mesures barrières étaient majoritairement étudiées localement, plutôt qu'à l'échelle du pays. Dans 50 % des cas, les mesures d'hygiène étaient évaluées (hygiène des mains, décolonisation, « isolement »), les autres cas concernaient les traitements, les techniques de diagnostic, l'exposition aux antibiotiques, et moins fréquemment la vaccination et les comportements.

Les auteurs concluaient sur le fait que peu d'études prenaient en compte la diffusion spatiale et peu se basaient sur des données réelles. Ils faisaient remarquer également que les micro-organismes les plus fréquemment étudiés ne correspondaient pas à la liste des priorités de l'OMS³². De plus, la calibration et la validation des résultats n'étaient pas effectuées systématiquement. Ils présentaient l'existence de certaines lacunes dans les modélisations des pathogènes résistants : un manque de données disponibles, par exemple sur la contamination environnementale, les taux de résistance aux antimicrobiens, ou la consommation d'antibiotiques ; un manque de standardisation des définitions de la pathologie ou des méthodes de prélèvement ; la complexité des modèles dynamiques avec parfois un manque de compréhension, l'hétérogénéité du pathogène ou des résistances, la prise en compte du portage sain ; les co-infections de souches sensibles et résistantes ; l'incapacité de valider le modèle et les interventions par manque de données de surveillance et les paramètres des modèles du fait de l'environnement changeant, comme pour le taux de transmission ou le taux de résistance.

Dans leur revue de la littérature, les auteurs faisaient le lien avec deux autres revues de la littérature parues en 2008¹⁴² et 2017¹³⁸. La première portait également sur les études concernant les micro-organismes résistants, mais parues entre 1990 et 2006. Il était constaté une nette augmentation du nombre de publications entre 2006 et 2016 ; et environ 25 articles sur le sujet publiés par an depuis 2013. La seconde, qui portait sur l'utilisation des ABM pour étudier de manière générale les maladies infectieuses, montrait qu'il y avait une augmentation importante du nombre annuel de publications d'ABM (38 en 2006 contre 115 en 2016) et de la diversité des maladies infectieuses concernées.

Cette revue de la littérature montrait qu'au cours des dernières années, il y a eu un changement dans l'utilisation des ABM, au début les objectifs étaient plus d'ordre

méthodologique (43 % à 19 % des publications), puis sont devenus de plus en plus tournés vers l'application et l'intervention (21 % à 44 %). Sur les 698 études incluses, 186 (27 %) ne spécifiaient pas le pathogène mais la transmission se faisait par contact, 161 concernaient la grippe, 91 le VIH, 35 le paludisme, puis plus loin le SARM avec 14 études, les infections nosocomiales (7), *Clostridium difficile* (3), *Acinetobacter baumannii* (1) et les entérocoques (1). On observait également un développement des analyses économiques avec 1 seule étude en 2006 contre 20 en 2015.

Une revue de la littérature d'une équipe française est parue en 2017¹⁴³. Les auteurs se sont intéressés au modèle utilisant des structures en réseaux dans la transmission des infections à l'hôpital, jusqu'en janvier 2017. Sur 216 articles inclus, 28 utilisaient des données réelles d'interaction dans l'établissement, 26 des données réelles de transfert entre établissements ou entre services, et 22 utilisaient explicitement des données de contact ou de transfert sans données réelles. Peu d'études étaient retrouvées avant l'année 2000. Sur les 54 études basées sur des données réelles, le micro-organisme le plus étudié était le SARM (26/54, soit 44 %), puis la grippe (14 %), les ERG (5/54, soit 8,5 %), les infections nosocomiales en général (8,5 %), *C. difficile* (5,1 %), etc. Les hospitalisations de court séjour représentaient 91 % des études, et dans 35 % des cas, un seul service était concerné, la plupart du temps, il s'agissait d'un service de réanimation. Concernant la méthodologie, qui pouvait être mixte, 43 étaient des ABM, 12 des modèles en compartiments ; 53 étaient des modèles stochastiques contre 4 déterministes. L'intervention la plus étudiée était la compliance à l'hygiène des mains, puis l'exposition aux antibiotiques, le dépistage ciblé comparé au dépistage systématique, l'isolement, la vaccination du personnel, la ratio soignants-patients, le flux des patients dans l'hôpital et entre hôpitaux.

Enfin, un article paru en 2018 sur les mesures visant à diminuer la transmission de *C. difficile* à l'hôpital montrait le niveau de complexité et de réalisme que permettent les ABM¹⁴⁴. Ce modèle était la mise à jour d'un modèle que cette équipe avait publié en 2015¹⁴⁵. La structure du modèle était un hôpital de 200 lits composés de 10 services de 20 chambres individuelles. Dans chaque service, il y avait une zone commune pour les visiteurs, une salle de soins et un bureau pour les médecins. Quatre types d'agents étaient représentés : les patients (caractérisés par 9 stades cliniques), les visiteurs, les infirmiers affiliés à un service, et les médecins non affiliés à un service. En plus des mains et des vêtements, l'environnement était pris en compte dans les voies de transmissions possibles du *C. difficile*. Les auteurs ont estimé leur paramètre selon des données de la littérature. A partir de ce modèle, les auteurs ont évalué différentes interventions : l'hygiène des mains des soignants, des patients et des visiteurs, les précautions complémentaires, le bionettoyage quotidien et terminal avec un produit sporicide, le taux de transfert des patients et la politique de

dépistage. Leur modèle montrait que le dépistage des patients à l'admission et le bionettoyage quotidien avec un désinfectant sporicide étaient les stratégies les plus efficaces pour maîtriser la diffusion des *C. difficile*.

Quel que soit le niveau de complexité du modèle, chaque chercheur va le construire en fixant des hypothèses qui peuvent être discutables, comme prendre en compte ou pas l'environnement comme vecteur de transmission, ne considérer que des chambres individuelles, considérer qu'un service est constamment plein, considérer que tous les soins présentent le même risque de transmission, etc. Il est donc important de garder en tête l'objectif fixé et de réussir à trouver le niveau de complexité adéquat.

C. Modèles appliqués aux ERG

Nous avons retrouvé 21 articles originaux sur 20 ans (le 1^{er} en 1999, les 2 derniers en 2018), ayant explicitement un rapport avec la modélisation de la transmission des ERG :

- 7 étaient déterministes, 5 étaient stochastiques, 2 utilisaient les 2 méthodes, 5 étaient des ABM et 2 étaient des articles orientés sur la méthode.
- 7 simulaient la transmission en réanimation, 4 en oncohématologie, 6 à l'échelle de l'hôpital, 1 à l'échelle d'un service et 1 en hémodialyse

Le plus ancien est celui d'Austin et al. en 1999¹⁴⁶ : Il s'agissait d'un modèle déterministe hôte-vecteur (modèle de Ross-MacDonald), l'hôte étant les patients, et le vecteur, les mains des soignants. Les auteurs ont simulé la diffusion des ERG dans un service de réanimation de 16 lits. La valeur des paramètres était basée sur des données réelles. Ils ont évalué les mesures barrières (en faisant varier le taux de compliance à l'hygiène des mains) et le *cohorting* des infirmiers (la probabilité qu'un patient reçoive des soins du même infirmier). Leur modèle montrait une diminution de 79,3 % de la prévalence des ERG en appliquant les mesures alors que les données réelles montraient une diminution de 36,1 %. En utilisant un modèle stochastique, ils retrouvaient la diminution de 36,1 % [IC 7,1-65,1]. Les auteurs justifiaient la non prise en compte de la contamination environnementale car son rôle était minime d'après leurs observations.

Ensuite, D'Agata et son équipe ont fait plusieurs travaux de simulation de la transmission des ERG. Le premier en 2002¹⁴⁷, puis un en 2005¹⁴⁸ et un en 2007¹⁴⁹ : les 2 premiers étaient des modèles déterministes de type Ross-MacDonald, l'un dans un service d'hémodialyse chronique, l'autre dans un hôpital de 400 lits. Ils étudiaient l'impact de différents paramètres (compliance à l'hygiène des mains, durée de colonisation pour l'hémodialyse, impact du taux d'acquisition d'ERG à l'hôpital sur la prévalence en hémodialyse, ratio soignants-patients, durée de séjour à l'hôpital, exposition aux antibiotiques). L'environnement n'était pas pris en

compte par simplification. Dans leur dernier article, ils ont utilisé un ABM pour décrire la transmission des souches sensibles et résistantes en fonction de l'exposition aux antibiotiques, à l'échelle de l'hôpital.

En 2004, Perencevich et son équipe, ont créé un modèle stochastique de type SI. La population d'étude était les patients d'un service de réanimation de 10 lits. Ils ont utilisé le modèle pour évaluer les avantages de la surveillance active (dépistage).

En 2004 et 2008, Cooper et son équipe ont publié des articles basés sur la méthodologie. Ils présentaient des méthodes d'analyse des données de surveillance des ERG, permettant d'estimer les paramètres de transmission et d'importation, la durée de la colonisation, la sensibilité des prélèvements et les covariables au niveau des patients et des services^{150,151}.

En 2005, Hotchkiss et al. ont publié un ABM qui simulait la transmission des ERG et des SARM dans un service de réanimation de 24 lits et l'impact du taux de transmission, de la durée de contamination, du *cohorting* des soins, du délai de détection et de la mise en place des PCC, et de la diminution du nombre de visites (soins)¹³⁷.

En 2006, McBryde et McElwain ont repris l'étude de D'Agata et al. de 2005 pour y ajouter la composante environnementale, ce qui avait pour effet de diminuer l'impact des différentes mesures testées¹⁵².

En 2007, ils ont développé un modèle de Markov caché sur la base d'un modèle SI pour quantifier l'acquisition d'ERG sporadique et l'acquisition par transmissions croisées, en prenant en compte les ERG non détectés, à l'échelle d'un service de 68 lits¹⁵³.

En 2008, Wolkewitz et al. ont étudié la diffusion des ERG, dans un service d'oncohématologie de 19 lits. Ils ont construit un modèle de Ross-MacDonald stochastique. Ils prenaient en compte l'environnement en tant que vecteur de contamination des patients, directement ou par la contamination des mains des soignants. Les différentes interventions évaluées étaient l'hygiène des mains, la désinfection des surfaces, le *cohorting* des infirmiers, le dépistage et le transfert en unité dédiée, et la réduction de la consommation d'antibiotiques.

En 2009, une équipe française, Temime et al. ont utilisé un ABM pour simuler la diffusion des SARM et des ERG dans une réanimation de 18 lits en prenant en compte la compliance à l'hygiène des mains. Ils évaluaient le rôle des différents profils de soignants, à savoir ceux qui avaient beaucoup de contacts mais avec un nombre limité de patients (2 patients par soignant, comme les infirmiers ; ou 6, comme les médecins), et ceux qui avaient des contacts brefs mais avec tous les patients (comme les radiologues). Ces derniers avaient un potentiel de *superspreaders*, c'est-à-dire qu'ils pouvaient jouer un rôle majeur dans la diffusion des pathogènes¹⁵⁴.

En 2010, Ortiz et son équipe ont publié deux articles pour montrer, à l'aide de modèles compartimentaux déterministes, différentes méthodes dans le but d'estimer les paramètres de transmission et les PCC dans un service d'oncologie et de tester l'utilité des données réelles de surveillance dans la validation du modèle^{155,156}.

En 2010 également, Haber et al. ont construit un modèle SI mais avec le compartiment des colonisés (I) différencié par le fait que les souches étaient sensibles ou résistantes (souches d'entérocoques et de staphylocoques). Ils utilisaient les deux méthodes, déterministe et stochastique. Ils évaluaient l'effet de différents traitements antibiotiques dans un hôpital¹⁵⁷.

En 2012, Yahdi et al. ont publié un modèle déterministe de type SI. Ils évaluaient la transmission des ERG dans un service de réanimation, avec ou sans l'ajout des PCC et avec ou sans traitement pour les infectés¹⁵⁸.

En 2013, Lee et son équipe, ont modélisé la transmission régionale entre les établissements de santé grâce à un ABM. Ils ont quantifié le degré et la rapidité avec lesquels le changement de prévalence des ERG dans un hôpital pouvait affecter la prévalence dans d'autres hôpitaux¹⁵⁹.

En 2014, Barnes et al. ont utilisé un ABM pour simuler la transmission de 3 micro-organismes (*A. baumannii*, SARM et ERG) dans une réanimation de 20 lits. Ils prenaient en compte la compliance à l'hygiène des médecins et des infirmiers et le bionettoyage¹⁶⁰.

En 2016, Khader et son équipe ont repris les résultats d'une étude sur les effets de la surveillance active et des PCC sur l'acquisition de SARM et d'ERG dans 18 réanimations. Ils ont modélisé la transmission des SARM et des ERG en estimant les paramètres grâce à un modèle hiérarchique bayésien¹⁶¹.

En 2018, Cheah et al. ont utilisé un modèle SIR type Kermack-McKendrick avec l'intégration de la mobilité des patients et de leur isolement (PCC) dans un service d'oncohématologie de 32 lits. Un modèle de Markov caché a été utilisé pour générer les paramètres de transmission en fonction des données observées, intégrant les patients colonisés non détectés. Ils ont utilisé l'inférence bayésienne pour estimer l'efficacité de la surveillance active couplée à la mise en œuvre des PCC¹⁶².

Enfin en 2018 également, Shenoy et son équipe, ont étudié les flux de patients dans un hôpital de court séjour, selon la colonisation ou pas à ERG et SARM, du sexe, du type de soins et du taux d'occupation des services. Ils ont évalué le délai de prise en charge, la durée de séjour, l'adéquation entre le service et le type de soins dont relevait le patient, les lits inoccupés et les transmissions possibles¹⁶³.

Les résultats de certaines de ces études sont discutés dans la 3^{ème} partie du manuscrit.

Néanmoins, nous pouvons déjà constater que dans les études qui s'intéressent à la diffusion des ERG, dans la plupart du temps, soit la simulation est effectuée dans un hôpital de manière générale, soit elle est effectuée dans un seul service, qui est majoritairement un service de réanimation. Or les services de réanimations sont différents des services conventionnels, notamment en termes de nombre de lits et de ratio soignants-patients. De plus, nous n'avons pas retrouvé d'article simulant la diffusion des ERG entre différents services, pourtant c'est bien de cette manière que peut s'étendre une épidémie.

IV. Problématique de recherche

Nous avons vu que la diffusion des ERG dans les établissements de santé est un problème mondial. Face à la difficulté de développer de nouveaux antibiotiques, il est important de réussir à limiter cette diffusion par la mise en place de mesures d'hygiène, dites mesures barrières. Il existe différents niveaux de mesures barrières en France qui semblent montrer leur efficacité. Malgré tout, plus le niveau de ces mesures croît, plus elles sont difficiles à mettre en œuvre car elles amènent à une augmentation du stress des patients, du temps soignants et des coûts. Il est donc important de comprendre la dynamique de diffusion des ERG dans les services hospitaliers, dans le but de simuler l'évolution de leur transmission si l'une ou l'autre mesure est mise en place.

Pour ce faire, nous avons vu qu'il était possible d'utiliser des modèles portant sur la dynamique des maladies infectieuses. La population hospitalière est une population de petite taille et le système hospitalier est un système complexe, du fait de la mobilité des patients et des soignants, de l'hétérogénéité des patients et des interactions entre les soignants et les patients. De ce fait, les modèles à base d'agents (ABM) sont les mieux adaptés pour simuler l'évolution de la propagation des ERG dans les services hospitaliers selon les différentes mesures d'hygiène mises en place. Mais ces modèles n'apportent des informations valides que dans la mesure où ils ont été construits à partir d'hypothèses réalistes, et leurs résultats confrontés aux données réelles disponibles. Il est donc nécessaire d'avoir une bonne connaissance du micro-organisme concerné et de la population étudiée.

Depuis 2007, les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) ont connu plusieurs épidémies à ERG. Néanmoins, de nouveaux cas sont régulièrement découverts ne donnant pas lieu systématiquement à une épidémie. A chaque découverte, différentes mesures barrières sont mises en place selon la situation. Un enregistrement prospectif des données nécessaire à la gestion de l'alerte et au suivi des cas est effectué systématiquement.

L'objectif de ce travail de recherche est donc de simuler la diffusion hospitalière des ERG selon la mise en place de différentes mesures barrières, grâce à la construction d'un modèle de type ABM, construit sur la base des données de notre cohorte de patients.

Dans un premier temps, nous avons élaboré deux travaux nous permettant de mieux connaître le micro-organisme et la population d'étude puis nous avons construit le modèle de diffusion des ERG.

1^{ère} partie : nous avons voulu mettre en évidence les facteurs associés à l'acquisition d'une souche d'ERG épidémique. Pour cela, nous avons élaboré une étude cas-témoins à partir des données d'une épidémie à ERG vanB qui a touché plusieurs services des HUS entre septembre 2013 et janvier 2014. Les analyses statistiques univariées et multivariées ont été effectuées à l'aide de méthodes bayésiennes. Ces méthodes ont l'avantage de combiner des

informations a priori quand elles existent (issues d'études antérieures par exemple), avec les données observées, et de calculer la distribution a posteriori de l'*odds ratio*¹⁶⁴.

2^{ème} partie : nous avons ensuite voulu décrire les caractéristiques du micro-organisme étudié et de la population concernée par les ERG (durée de portage, durée d'hospitalisation, nombre d'hospitalisations, facteurs de risque, type de prélèvements, services concernés, etc.). Pour cela, nous avons réalisé une étude descriptive sur 10 ans. Les sujets inclus dans cette étude étaient tous les patients présentant un prélèvement positif (prélèvement clinique ou dépistage) à ERG VanA ou ERG VanB entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2016 aux HUS.

3^{ème} partie : le dernier travail correspondait à la construction du modèle simulant la transmission des ERG dans un service de médecine composés de deux unités de soins conventionnels et d'une unité de soins intensifs. Un modèle de type ABM a été construit avec le logiciel NetLogo¹⁶⁵, qui est une plateforme de programmation conçue pour réaliser de la modélisation multi-agents. Le modèle a été construit à partir de données épidémiologiques issues des deux premiers travaux, de données du système d'information hospitalier de notre hôpital et de données provenant de la littérature. Les différentes mesures barrières que sont l'hygiène des mains, les précautions complémentaires contact, le regroupement géographique des patients et la création d'une unité dédiée aux patients porteurs d'ERG ont été simulées.

V. Bibliographie de l'introduction générale

1. Faron ML, Ledebauer NA, Buchan BW. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant Enterococcus in the health care setting. *J Clin Microbiol.* 2016;54(10):2436-2447.
2. French GL. Enterococci and vancomycin resistance. *Clin Infect Dis.* 1998;27(S1):S75-S83.
3. Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH, et al. Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting. *J Hosp Infect.* 2003;53(3):159-171.
4. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. *Clin Microbiol Rev.* 1990;3(1):46-65.
5. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006;6(1):130.
6. Neely AN, Maley MP. Survival of enterococci and staphylococci on hospital fabrics and plastic. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):724-726.
7. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16(10):577-581.
8. Wendt C, Wiesenthal B, Dietz E, Ruden H. Survival of vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococci on dry surfaces. *J Clin Microbiol.* 1998;36(12):3734-3736.
9. Bouvet A, Couvry G. Identification des entérocoques en microbiologie clinique. *Med Mal Infect.* 1994;24(S1):132-140.
10. Andrewes FW, Horder TJ. A study of the Streptococci pathogenic for man. *The Lancet.* 1906;168(4335):852-855.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2010. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).* Stockholm: ECDC; 2011:208.
12. Foulquié Moreno MR, Sarantinopoulos P, Tsakalidou E, De Vuyst L. The role and application of enterococci in food and health. *Int J Food Microbiol.* 2006;106(1):1-24.
13. Fisher K, Phillips C. The ecology, epidemiology and virulence of Enterococcus. *Microbiology.* 2009;155(6):1749-1757.
14. Franz CMAP, Huch M, Abriouel H, Holzapfel W, Gálvez A. Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *Int J Food Microbiol.* 2011;151(2):125-140.
15. Moellering RC. Emergence of Enterococcus as a significant pathogen. *Clin Infect Dis.* 1992;14(6):1173-1178.
16. Pfaller MA, Cormican M, Flamm RK, Mendes RE, Jones RN. Temporal and Geographic Variation in Antimicrobial Susceptibility and Resistance Patterns of Enterococci: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–2016. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(S1):S54-S62.
17. Suetens C, Latour K, Kärki T, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(46):pii=1800516.

18. *Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2017*. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019:270.
19. Shama G. La Moisissure et la Bactérie: Deconstructing the fable of the discovery of penicillin by Ernest Duchesne. *Endeavour*. 2016;40(3):188-200.
20. Radecka I, Martin C, Hill D. The Problem of Microbial Drug Resistance. In: *Novel Antimicrobial Agents and Strategies, First Edition*. John Wiley and Sons, Ltd; 2014:1-16.
21. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(12).
22. *Plan d'action Mondial Pour Combattre La Résistance Aux Antimicrobiens*. Organisation mondiale de la Santé; 2016:32.
23. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, 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. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. *European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe – Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017*. Stockholm: ECDC; 2018:108.
25. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(4):731-742.
26. Willems RJL, Top J, van Santen M, et al. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):821-828.
27. Bourgeois-Nicolaos N, Guillet-Caruba C. Glycopeptides. *Maladies infectieuses*. 2012;9(2):1-10.
28. Courvalin P. Resistance of enterococci to glycopeptides. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34(12):2291-2296.
29. Walsh C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. *Nature*. 2000;406(6797):775-781.
30. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis*. 2006;42(S1):S25-S34.
31. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2475067.
32. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-327.
33. Freedberg DE, Zhou MJ, Cohen ME, et al. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1203-1211.
34. Chiang HY, Perencevich EN, Nair R, et al. Incidence and Outcomes Associated With Infections Caused by Vancomycin-Resistant Enterococci in the United States: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(2):203-215.

35. García-Solache M, Rice LB. The enterococcus: a model of adaptability to its environment. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(2):e00058-18.
36. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med.* 2000;342(10):710-721.
37. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control.* 1995;23(2):87-94.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin-United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(26):565-567.
39. Walters MS, Eggers P, Albrecht V, et al. Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus - Delaware, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(37):1056.
40. Saha B, Singh AK, Ghosh A, Bal M. Identification and characterization of a vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolated from Kolkata (South Asia). *J Med Microbiol.* 2008;57(1):72-79.
41. Shekarabi M, Hajikhani B, Salimi Chirani A, Fazeli M, Goudarzi M. Molecular characterization of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus strains isolated from clinical samples: A three year study in Tehran, Iran. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183607.
42. Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M. First case of infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in Europe. *Lancet.* 2013;382(9888):205.
43. Noble WC, Virani Z, Cree RG. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from Enterococcus faecalis NCTC 12201 to Staphylococcus aureus. *FEMS Microbiol Lett.* 1992;72(2):195-198.
44. de Niederhäusern S, Bondi M, Messi P, et al. Vancomycin-resistance transferability from VanA Enterococci to Staphylococcus aureus. *Curr Microbiol.* 2011;62(5):1363-1367.
45. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet.* 1988;1(8575-6):57-58.
46. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. *N Engl J Med.* 1988;319(3):157-161.
47. Frieden TR, Munsiff SS, Low DE, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in New York City. *Lancet.* 1993;342(8863):76-79.
48. Van der Auwera P, Pensart N, Korten V, Murray BE, Leclercq R. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J Infect Dis.* 1996;173(5):1129-1136.
49. Bates J, Jordens Z, Selkon JB. Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci. *Lancet.* 1993;342(8869):490-491.
50. Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammerum AM, Bager F. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and Enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(3):329-335.
51. Commission Européenne. Interdiction des antibiotiques comme facteurs de croissance dans les aliments pour animaux. In: Communiqué de presse: IP/05/1687; 2005.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nosocomial enterococci resistant to vancomycin-United States, 1989-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1993;42(30):597-599.

53. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance. *European Centre for Disease Prevention and Control* <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> [accessed 2019-10-20 12:59:13].
54. Buetti N, Wassilew N, Rion V, et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in Switzerland: a nation-wide survey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:16.
55. Wassilew N, Seth-Smith HM, Rolli E, et al. Outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* clone ST796, Switzerland, December 2017 to April 2018. *Euro Surveill*. 2018;23(29):1800351.
56. Subiros M, C B, Venier AG, Colomb-Cotin M, Soing-Altrach S, Ponties V. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001-juin 2015. *Bull Epidemiol Hebd*. 2015;24-25:419-27.
57. *Lettre du signalement - Février 2019*. Santé publique France; 2019:10.
58. *Bilans d'activité 2018*. CNR résistance aux antibiotiques; 2019:116.
59. O'Driscoll T, Crank CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infect Drug Resist*. 2015;8:217-230.
60. Duckro AN, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK. Transfer of vancomycin-resistant enterococci via health care worker hands. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):302-307.
61. Boyce JM, Opal SM, Chow JW, et al. Outbreak of multidrug-resistant *Enterococcus faecium* with transferable vanB class vancomycin resistance. *J Clin Microbiol*. 1994;32(5):1148-1153.
62. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med*. 1999;159(8):821-826.
63. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis*. 2006;6(10):641-652.
64. Heikens E, Bonten MJM, Willems RJL. Enterococcal surface protein Esp is important for biofilm formation of *Enterococcus faecium* E1162. *J Bacteriol*. 2007;189(22):8233-8240.
65. Werner G, Fleige C, Geringer U, van Schaik W, Klare I, Witte W. IS element IS16 as a molecular screening tool to identify hospital-associated strains of *Enterococcus faecium*. *BMC Infect Dis*. 2011;11:80.
66. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(2):167-193.
67. Vickery K, Deva A, Jacombs A, Allan J, Valente P, Gosbell IB. Presence of biofilm containing viable multiresistant organisms despite terminal cleaning on clinical surfaces in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2012;80(1):52-55.
68. Abt MC, Buffie CG, Sušac B, et al. TLR-7 activation enhances IL-22-mediated colonization resistance against vancomycin-resistant enterococcus. *Sci Transl Med*. 2016;8(327):327ra25.
69. Drees M, Snyderman DR, Schmid CH, et al. Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2008;46(5):678-685.
70. Bonten MJ, Hayden MK, Nathan C, et al. Epidemiology of colonisation of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*. 1996;348(9042):1615-1619.

71. Carling PC, Bartley JM. Evaluating hygienic cleaning in health care settings: what you do not know can harm your patients. *Am J Infect Control*. 2010;38(5):S41-S50.
72. Hota B, Blom DW, Lyle EA, Weinstein RA, Hayden MK. Interventional evaluation of environmental contamination by vancomycin-resistant enterococci: failure of personnel, product, or procedure? *J Hosp Infect*. 2009;71(2):123-131.
73. Porwancher R, Sheth A, Remphrey S, Taylor E, Hinkle C, Zervos M. Epidemiological study of hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: possible transmission by an electronic ear-probe thermometer. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18(11):771-773.
74. Livornese LL. Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med*. 1992;117(2):112.
75. Falk PS, Winnike J, Woodmansee C, Desai M, Mayhall CG. Outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a burn unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(9):575-582.
76. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med*. 2001;135(3):175-183.
77. Papadimitriou-Olivgeris M, Drougka E, Fligou F, et al. Risk factors for enterococcal infection and colonization by vancomycin-resistant enterococci in critically ill patients. *Infection*. 2014;42(6):1013-1022.
78. Jiang HL, Zhou Z, Wang LS, Fang Y, Li YH, Chu CI. The Risk Factors, Costs, and Survival Analysis of Invasive VRE Infections at a Medical Center in Eastern Taiwan. *Int J Infect Dis*. 2017;54:18-24.
79. Gilbert EM, Zembower TR, Rhodes NJ, et al. Factors contributing to vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. horizontal transmission events: exploration of the role of antibacterial consumption. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017;89(1):72-77.
80. Correa AAF, Pignatari ACC, da Silveira M, Mingone RCC, de Sales Oliveira VG, Fortaleza CMCB. Small hospitals matter: insights from the emergence and spread of vancomycin-resistant enterococci in 2 public hospitals in inner Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;82(3):227-233.
81. Karki S, Houston L, Land G, et al. Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1:31.
82. Servais A, Mercadal L, Brossier F, et al. Rapid curbing of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in a nephrology department. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1559-1564.
83. Sakka V, Tsiodras S, Galani L, et al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Infect*. 2008;14(1):14-21.
84. Hoshuyama T, Moriguchi H, Muratani T, Matsumoto T. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) outbreak at a university hospital in Kitakyushu, Japan: case-control studies. *J Infect Chemother*. 2008;14(5):354-360.
85. Assadian O, Askarian M, Stadler M, Shaghaghian S. Prevalence of vancomycin-resistant enterococci colonization and its risk factors in chronic hemodialysis patients in Shiraz, Iran. *BMC Infect Dis*. 2007;7:52.
86. McEvoy SP, Plant AJ, Pearman JW, Christiansen KJ. Risk factors for the acquisition of vancomycin-resistant enterococci during a single-strain outbreak at a major Australian teaching hospital. *J Hosp Infect*. 2006;62(2):256-258.

87. Martínez JA, Ruthazer R, Hansjosten K, Barefoot L, Snyderman DR. Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. *Arch Intern Med.* 2003;163(16):1905-1912.
88. MacIntyre CR, Empson M, Boardman C, Sindhusake D, Lokan J, Brown GV. Risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci in a Melbourne hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(10):624-629.
89. Roghmann MC, Fink JC, Polish L, et al. Colonization with vancomycin-resistant enterococci in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(2):254-257.
90. Société française d'hygiène hospitalière. Précautions standard. *Hygiènes.* 2017;25(HS).
91. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with handwashing in a teaching hospital. Infection Control Program. *Ann Intern Med.* 1999;130(2):126-130.
92. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet.* 2000;356(9238):1307-1312.
93. Boyce JM, Laughman JA, Ader MH, Wagner PT, Parker AE, Arbogast JW. Impact of an automated hand hygiene monitoring system and additional promotional activities on hand hygiene performance rates and healthcare-associated infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(7):741-747.
94. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, et al. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(3):283-294.
95. Dufour JC, Reynier P, Boudjema S, Soto Aladro A, Giorgi R, Brouqui P. Evaluation of hand hygiene compliance and associated factors with a radio-frequency-identification-based real-time continuous automated monitoring system. *J Hosp Infect.* 2017;95(4):344-351.
96. Eveillard M, Hitoto H, Raymond F, et al. Measurement and interpretation of hand hygiene compliance rates: importance of monitoring entire care episodes. *J Hosp Infect.* 2009;72(3):211-217.
97. Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. *J Hosp Infect.* 2007;65(S2):50-54.
98. Hayden MK, Bonten MJM, Blom DW, Lyle EA, van de Vijver DAMC, Weinstein RA. Reduction in acquisition of vancomycin-resistant enterococcus after enforcement of routine environmental cleaning measures. *Clin Infect Dis.* 2006;42(11):1552-1560.
99. Han JH, Sullivan N, Leas BF, Pegues DA, Kaczmarek JL, Umscheid CA. Cleaning Hospital Room Surfaces to Prevent Health Care-Associated Infections: A Technical Brief. *Ann Intern Med.* 2015;163(8):598-607.
100. Noble MA, Isaac-Renton JL, Bryce EA, et al. The toilet as a transmission vector of vancomycin-resistant enterococci. *J Hosp Infect.* 1998;40(3):237-241.
101. Comité technique national des infections nosocomiales, Société française d'hygiène hospitalière. *Isolement septique. Recommandation pour les établissements de soins.* Paris: Ministère de l'emploi et de la solidarité, Secrétariat d'état à la santé; 1998.
102. Société française d'hygiène hospitalière. Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact. *Hygiènes.* 2009;27(2).
103. Instruction DGOS/PF2/DGS/RI1 n°2014-08 du 14 janvier 2014 relative aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes.

104. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10, S2):S65-S164.
105. Derde LPG, Cooper BS, Brun-Buisson C. Contact precautions for patients with multidrug-resistant pathogens. *JAMA*. 2015;313(6):629-630.
106. Kernéis S, Lucet J-C. Controlling the Diffusion of Multidrug-Resistant Organisms in Intensive Care Units. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(4):558-568.
107. Derde LPG, Cooper BS, Goossens H, et al. Interventions to reduce colonisation and transmission of antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: an interrupted time series study and cluster randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(1):31-39.
108. van Trijp MJCA, Melles DC, Hendriks WDH, Parlevliet GA, Gommans M, Ott A. Successful control of widespread methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a large teaching hospital in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(8):970-975.
109. Cheng VCC, Chen JHK, Tai JWM, et al. Decolonization of gastrointestinal carriage of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: case series and review of literature. *BMC Infect Dis*. 2014;14:514.
110. Hachem R, Raad I. Failure of oral antimicrobial agents in eradicating gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23(1):43-44.
111. Mondy KE, Shannon W, Mundy LM. Evaluation of zinc bacitracin capsules versus placebo for enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):473-476.
112. Ho C, Lau A, Cimon K, Farrah K, Gardam M. *Screening, Isolation, and Decolonization Strategies for Vancomycin-Resistant Enterococci or Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing Organisms: A Systematic Review of the Clinical Evidence and Health Services Impact*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2012.
113. Christiansen KJ, Tibbett PA, Beresford W, et al. Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* at a major Australian teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25(5):384-390.
114. Kurup A, Chlebicki MP, Ling ML, et al. Control of a hospital-wide vancomycin-resistant *Enterococci* outbreak. *Am J Infect Control*. 2008;36(3):206-211.
115. Ridwan B, Mascini E, van Der Reijden N, Verhoef J, Bonten M. What action should be taken to prevent spread of vancomycin resistant enterococci in European hospitals? *BMJ*. 2002;324(7338):666-668.
116. Karki S, Land G, Aitchison S, et al. Long-term carriage of vancomycin-resistant enterococci in patients discharged from hospitals: a 12-year retrospective cohort study. *J Clin Microbiol*. 2013;51(10):3374-3379.
117. Henard S, Gendrin V, Simon L, et al. Control of a regional outbreak of vanA glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*, Eastern France, 2004–2009. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2011;214(3):265-270.
118. Baden LR, Thiemke W, Skolnik A, et al. Prolonged colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in long-term care patients and the significance of “clearance”. *Clin Infect Dis*. 2001;33(10):1654-1660.
119. Shenoy ES, Paras ML, Noubary F, Walensky RP, Hooper DC. Natural history of colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE): a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014;14:177.

120. Sohn KM, Peck KR, Joo E-J, et al. Duration of colonization and risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant enterococci after discharge from the hospital. *Int J Infect Dis.* 2013;17(4):e240-246.
121. Banach DB, Bearman G, Barnden M, et al. Duration of Contact Precautions for Acute-Care Settings. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(2):127-144.
122. Hénard S, Jouzeau N, Simon L, Rabaud C. *Prise en charge d'une épidémie à ERG (entérocoque résistant aux glycopeptides).* CCLIN Est; 2008:88.
123. Chevret S. Modèles mathématiques utilisés en médecine. *Réanimation.* 2007;16(3):240-244.
124. Anderson RM, May RM. *Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control.* New York: Oxford University Press; 1991.
125. Keeling MJ, Rohani P. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals.* 1st ed. Princeton: Princeton University Press; 2007.
126. Vynnycky E. *An Introduction to Infectious Disease Modelling.* 1st ed. New York: Oxford University Press; 2010.
127. Railsback SF, Grimm V. *Agent-Based and Individual-Based Modeling: A Practical Introduction.* 2nd ed. Princeton: Princeton university press; 2019.
128. Bernoulli D, Blower S. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the advantages of inoculation to prevent it. *Rev Med Virol.* 2004;14(5):275-288.
129. Hethcote HW. The Mathematics of Infectious Diseases. *SIAM Rev Soc Ind Appl Math.* 2000;42(4):599–653.
130. Sallet G. *RO.* INRIA & IRD; 2010:38.
131. Siettos CI, Russo L. Mathematical modeling of infectious disease dynamics. *Virulence.* 2013;4(4):295.
132. Simini F, González MC, Maritan A, Barabási A-L. A universal model for mobility and migration patterns. *Nature.* 2012;484(7392):96-100.
133. Sallah K, Giorgi R, Bengtsson L, et al. Mathematical models for predicting human mobility in the context of infectious disease spread: introducing the impedance model. *Int J Health Geogr.* 2017;16(1):42.
134. Reluga T. A two-phase epidemic driven by diffusion. *J Theor Biol.* 2004;229(2):249-261.
135. Macal CM, North MJ. Agent-Based Modeling and Simulation: Abms Examples. In: *2008 Winter Simulation Conference.* Miami, FL, USA: IEEE; 2008.
136. Triola MM, Holzman RS. Agent-based simulation of nosocomial transmission in the medical intensive care unit. In: *16th IEEE Symposium Computer-Based Medical Systems, 2003. Proceedings.* New York, NY, USA: IEEE; 2003.
137. Hotchkiss JR, Strike DG, Simonson DA, Broccard AF, Crooke PS. An agent-based and spatially explicit model of pathogen dissemination in the intensive care unit*. *Crit Care Med.* 2005;33(1):168.
138. Willem L, Verelst F, Bilcke J, Hens N, Beutels P. Lessons from a decade of individual-based models for infectious disease transmission: a systematic review (2006-2015). *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):612.
139. Grimm V, Berger U, DeAngelis DL, Polhill JG, Giske J, Railsback SF. The ODD protocol: a review and first update. *Ecol Modell.* 2010;221(23):2760-2768.

140. Grimm V, Berger U, Bastiansen F, et al. A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecol Modell.* 2006;198(1-2):115-126.
141. Niewiadomska AM, Jayabalasingham B, Seidman JC, et al. Population-level mathematical modeling of antimicrobial resistance: a systematic review. *BMC Med.* 2019;17(1):81.
142. Temime L, Hejblum G, Setbon M, Valleron AJ. The rising impact of mathematical modelling in epidemiology: antibiotic resistance research as a case study. *Epidemiol Infect.* 2008;136(3):289-298.
143. Assab R, Nekkab N, Crepey P, et al. Mathematical models of infection transmission in healthcare settings: recent advances from the use of network structured data. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(4):410-418.
144. 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(8):1192-1203.
145. Codella J, Safdar N, Heffernan R, Alagoz O. An agent-based simulation model for Clostridium difficile infection control. *Med Decis Making.* 2015;35(2):211-229.
146. Austin DJ, Bonten MJ, 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 USA.* 1999;96(12):6908-6913.
147. D'Agata EMC, Horn MA, Webb GF. The impact of persistent gastrointestinal colonization on the transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis.* 2002;185(6):766-773.
148. D'Agata EMC, Webb G, Horn M. A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis.* 2005;192(11):2004-2011.
149. 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(3):487-499.
150. Cooper B, Lipsitch M. The analysis of hospital infection data using hidden Markov models. *Biostatistics.* 2004;5(2):223-237.
151. Cooper BS, Medley GF, Bradley SJ, Scott GM. An augmented data method for the analysis of nosocomial infection data. *Am J Epidemiol.* 2008;168(5):548-557.
152. McBryde ES, McElwain DLS. A mathematical model investigating the impact of an environmental reservoir on the prevalence and control of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis.* 2006;193(10):1473-1474.
153. McBryde ES, Pettitt AN, Cooper BS, McElwain DLS. Characterizing an outbreak of vancomycin-resistant enterococci using hidden Markov models. *J R Soc Interface.* 2007;4(15):745-754.
154. 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(43):18420-18425.
155. Ortiz AR, Banks HT, Castillo-Chavez C, Chowell G, Wang X. A discrete events delay differential system model for transmission of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) in hospitals. 2010.

156. Ortiz AR, Banks HT, Castillo-Chavez C, Chowell G, Torres-Viera C, Wang X. Modeling the transmission of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) in hospitals: a case study. 2010.
157. Haber M, Levin BR, Kramarz P. Antibiotic control of antibiotic resistance in hospitals: a simulation study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:254.
158. Yahdi M, Abdelmageed S, Lowden J, Tannenbaum L. Vancomycin-resistant enterococci colonization-infection model: parameter impacts and outbreak risks. *J Biol Dyn.* 2012;6:645-662.
159. Lee BY, Yilmaz SL, Wong KF, et al. Modeling the regional spread and control of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control.* 2013;41(8):668-673.
160. 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(9):1156-1162.
161. Khader K, Thomas A, Huskins WC, et al. A Dynamic Transmission Model to Evaluate the Effectiveness of Infection Control Strategies. *Open Forum Infect Dis.* 2016;4(1).
162. Cheah ALY, Cheng AC, Spelman D, Nation RL, Kong DCM, McBryde ES. Mathematical modelling of vancomycin-resistant enterococci transmission during passive surveillance and active surveillance with contact isolation highlights the need to identify and address the source of acquisition. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):511.
163. Shenoy ES, Lee H, Ryan EE, et al. A Discrete Event Simulation Model of Patient Flow in a General Hospital Incorporating Infection Control Policy for Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA) and Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE). *Med Decis Making.* 2018;38(2):246-261.
164. Meyer N, Vinzio S, Goichot B. La statistique bayésienne: une approche des statistiques adaptée à la clinique. *Rev Med Interne.* 2009;30(3):242-249.
165. Wilensky, U. 1999. *NetLogo*. [Http://Ccl.Northwestern.Edu/Netlogo/](http://Ccl.Northwestern.Edu/Netlogo/). Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University. Evanston, IL.

PREMIÈRE PARTIE

Facteurs associés à l'acquisition d'une
souche épidémique d'entérocoque
résistant aux glycopeptides

I. Résumé de l'article en français

L'objectif de cette étude était de décrire et d'investiguer les facteurs associés à l'acquisition d'une souche d'entérocoque résistant aux glycopeptides (ERG) en cause dans une épidémie qui a touché plusieurs services de notre hôpital entre septembre 2013 et janvier 2014. Pour cela, nous avons monté une étude cas-témoins dont les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de méthodes bayésiennes. Les régressions logistiques univariées ont été effectuées en prenant en compte des informations a priori tirées de la littérature quand cela était possible. Un modèle multivarié a été construit avec les variables dont la probabilité que l'*odds ratio* soit supérieur à 1 (Pr) soit de plus de 85 % ou de moins de 15 %. Treize cas et 52 témoins ont été inclus. La description de l'épidémie a mis en évidence l'importance de détecter les patients à risque d'être porteurs d'ERG rapidement afin de les prendre en charge avec des précautions complémentaires contact et de les transférer dans une unité dédiée si le portage était confirmé. Le résultat de l'analyse multivariée a montré que la prise d'antibiotiques durant l'hospitalisation (Pr = 0,968), le nombre d'hospitalisations dans l'année (Pr = 0,964) et la prise d'antiacides (Pr = 0,878), étaient associés à un risque accru d'acquisition de la souche épidémique d'ERG ; par ailleurs, l'immunodépression (Pr = 0,026) et les mesures d'isolement (Pr = 0,003) présentaient un effet protecteur. L'utilisation des statistiques bayésiennes était utile du fait de la taille de notre population et de la disponibilité des informations a priori.

II. Article publié dans la revue *Epidemiology and Infection*

Epidemiology and Infection

cambridge.org/hyg

Original Paper

Cite this article: Deboscker S, Schneider P, Séverac F, Ménard C, Gaudart J, Lavigne T, Meyer N (2019). Factors associated with acquisition of glycopeptide-resistant enterococci during a single-strain outbreak. *Epidemiology and Infection* **147**, e158, 1–8. <https://doi.org/10.1017/S0950268818003655>

Received: 28 March 2018
Revised: 11 December 2018
Accepted: 22 December 2018

Key words:

Bayesian approach; case-control study; emerging micro-organism; glycopeptide-resistant enterococci (GRE); outbreak

Author for correspondence:

S. Deboscker, E-mail: stephanie.deboscker@chru-strasbourg.fr

Factors associated with acquisition of glycopeptide-resistant enterococci during a single-strain outbreak

S. Deboscker^{1,2}, P. Schneider³, F. Séverac^{2,4}, C. Ménard⁵, J. Gaudart^{6,7}, T. Lavigne^{1,8} and N. Meyer^{2,4}

¹Service d'hygiène hospitalière, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; ²ICube, UMR7357, Université de Strasbourg, Strasbourg, France; ³Pharmacie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; ⁴Groupe Méthode en Recherche Clinique (GMRC), Service de Santé Publique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; ⁵Laboratoire de bactériologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; ⁶Hôpital La Timone, Service Biostatistique et Technologies de l'Information et de la Communication, APHM, Marseille, France; ⁷IRD, INSERM, SESSTIM UMR912, Aix Marseille Univ, Marseille, France and ⁸EA7290, Virulence bactérienne précoce, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

Summary

The aim of our study was to describe and to investigate the factors associated with glycopeptide-resistant enterococci (GRE) acquisition during a single-strain outbreak which occurred in several wards of hospital from September 2013 to January 2014. We designed a case-control study. Analyses were performed using Bayesian methods. Univariate logistic regressions with informative priors from published studies were conducted. A multivariate model was build including variables with a probability of odd-ratio exceeding one (Pr) >85% or <15%. Thirteen cases and 52 controls were recruited. The description of this outbreak highlighted the importance to quickly detect patients at risk of GRE carriage in order to implement the isolation measures and to transfer to dedicated department if they are effectively carriers. Following multivariate analysis, antibiotics during hospitalisation (Pr = 0.968), number of hospitalisation days in the year (Pr = 0.964), antacids intake (Pr = 0.878) (with a risk increase), immunosuppression (Pr = 0.026) and isolation measures (Pr = 0.003) (both with protective effect) were associated with GRE acquisition. The use of Bayesian statistics was useful because of our study's small population size and prior information availability.

Introduction

In French hospitals, the first outbreaks of glycopeptide-resistant enterococci (GRE) were reported in 2004–2005, then other reports followed [1–3]. Nevertheless, contrary to several European countries in which the spread of GRE is now endemic, their diffusion remains limited in France [4]. While several studies have shown an increase in GRE-related mortality and costs [5, 6], the risk is more ecological than infectious, by spread of the resistance gene to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. In recent years, risk factors for acquiring GRE have been investigated in numerous studies [7–19], but only few have involved situations with strains having genomically identical profiles [7, 13, 15]. We have thus become interested in one GRE outbreak occurring at the *Hôpitaux Universitaires de Strasbourg* (HUS), France. Our study's primary objective was to determine the factors associated with GRE acquisition by cross-transmission during a hospital outbreak. The secondary goal was to describe a hospital GRE outbreak.

Methods

Management of GRE

The study involved an outbreak of GRE *faecium* VanB (with genomically identical profiles, verified by the National Reference Centre (CNR) on resistance to antibiotics) that occurred from September 2013 to January 2014 in several wards of HUS, a university hospital with a capacity of approximately 2700 beds.

The outbreak was managed by the Infection Control Team (ICT), along with the help of healthcare workers (HCW). To control this outbreak, we applied rules reflecting current recommendations [20]: Standard precautions associated with the contact precautions (CP) for carrier patients (cases) and for patients having been managed by same nursing team as a case (contact patients). In 2013, at the HUS, the CP for cases involved managing the patient in a private room, dedicated equipment and regular use by the HCW and visitors of disposable

© The Author(s) 2019. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

CAMBRIDGE
UNIVERSITY PRESS

gloves, as well as gowns. For contact patients, CP consisted of using dedicated equipment and a disposable apron, but there was no requirement for a private room, gloves or gown. As soon as possible, case patients were transferred to a dedicated unit: for hospitalisation, the dedicated department was a separate unit with only GRE-carriers and dedicated HCW; for chronic haemodialysis, it was a sector with individual rooms but HCW could be shared with non-GRE-carriers. As advised by recommendations: case and contact patients were registered on the information system to be identified as carriers or contacts by the hospital's admissions software; contact patients were screened and considered to be non-GRE carriers after three weekly GRE-negative screening (rectal and/or colostomy swab) following the end of exposure to a case; environmental sampling was recommended only in case of a not ending outbreak.

To highlight the factors associated with acquiring this GRE epidemic strain, we implemented a monocentric, case-control study with individual matching of four controls for one case. The choice to match four controls for one case was based on the possibilities to recruit controls, and on the information from literature showing that the gain in power is negligible beyond four controls for one case [21].

Definition of cases and controls

The cases were patients at the HUS with at least one positive sample containing the involved strain of GRE *faecium* VanB during this outbreak (infection or colonisation). Each case created contact patients. According to current French recommendations [20], these contact patients are defined as patients having been managed by same nursing team as a case during inpatient hospitalisation (possibly in several wards) or/and haemodialysis sessions. The search period for contact patients was defined based on the last negative screening of the case (or, otherwise, his admission to the HUS) until his management in the dedicated department or until the end of his management (death or discharge from the HUS). Among contact patients of each case, we drew randomly four controls. The controls were contact patients who never had any positive sample with the strain involved and who had at least three negative screenings after exposure to a case, within a minimum time period of 14 days after exposure (weekly screening, according to the recommendations [20]) and not exceeding 6 weeks. Contact patients without GRE screening or with screenings that were excessively late (more than 6 weeks) or incomplete (<three screenings) were excluded from participating to the study.

This study received an approval opinion from the Ethics Committee of the HUS and an approval from the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (National Commission for Information Technology and Civil Liberties)).

Study parameters

Parameters were selected based on both our experience and the literature (Medline database). A collection grid was completed for each patient (cases and controls), comprising the following data: demographic and clinical; use of antibiotics or antacids over the 3 previous months and during hospitalisation (from admission to screenings); length of hospitalisation and the number of dialysis sessions during the year and in the month preceding the screenings; exposure to a case (presence of diarrhoea, and isolation measures implemented for the case); cross-transmission risk (acute or chronic

dialysis, diarrhoea, dependence defined by the need for assistance when washing one's body, management of excretions defined by the use of anatomical protection, the use of a bedpan, existence of stool collection through an ostomy or the ability to go to the bathroom, physical therapy, isolation colonies, i.e. protective isolation or CP implemented throughout the duration of exposure).

Microbiology

GRE screening was performed by swabbing (Copan ESwab) the carrier sites (rectum and/or ostomy), preferably in the morning, before toilette. The sample was cultured in a specific medium (bioMérieux chromID VRE™ agar containing 8 mg/l of vancomycin) for 48 h. If suspicious colonies were isolated, an initial search for *vanA* and *vanB* resistance genes was performed using molecular biology directly on the sample (real-time PCR, ABI Prism 7500, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). If this search was negative, no additional tests were carried out. If the result was positive, additional tests were done, namely an identification (mass spectrometer – MALDI-TOF, Bruker) to differentiate the *Enterococcus faecium* and *E. faecalis* strains, along with an antibiogram (Vitek 2, bioMérieux) to assess sensitivity to vancomycin and teicoplanin. PCR was used to confirm the isolated strains. The bacteriology laboratory forwarded the results in the next 2–4 days. The laboratory reported positive results directly to the ICT, and a message was also attached to the result inviting the HCW to contact the ICT. Genomic comparison of the strains was performed by the CNR. This comparison was conducted using the DIVERSILAB® rep-PCR method (bioMérieux).

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using a Bayesian approach [22, 23] with the R software, Version 3.2.2 (copyright The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and with JAGS software, Version 3.4.0. Univariate analysis was carried out using a mixed logistic regression model including a cluster random effect to account for individual matching between the cases and controls. Parameters were estimated using MCMC (Markov chain Monte Carlo). After a warm-up period of 5000 iterations, 100 000 new iterations were produced to establish the parameter's *posterior* distribution. Convergence of the algorithm to a stationary distribution was assessed graphically. Results were presented as odd ratio (OR), with its respective 95% credibility interval (CI), and the probability that the OR would be higher than one was calculated based on the *posterior* distribution. Variables presenting a probability of being associated with the case's status (Prob OR>1, here in after abbreviated '*Pr*') >0.850, indicating an increased risk of being a case, or lower than 0.150, meaning a reduced risk of being a case (or a protective effect), were included in a multivariate model. It should be noted that these probabilities (*Pr*) must not be confused with the *P*-value of classical statistical analyses. The *Pr* value close to either 0 or 1 is suggested of an effect. Bounds for categorisation of *Pr* were defined at 85% (or 15%), 95% (or 5%) and 99% (or 1%), corresponding with moderate, strong and very strong evidence for an association with the status of the patient.

When available, results from previous studies were used to build informative prior distributions on the log (OR) (Table 1 and appendix). The prior was built by using a Gaussian distribution with average ' μ ' and standard deviation ' σ ', noted $N(\mu; \sigma)$. The average corresponded to the log (OR) originating from the

Table 1. Informative priors

Reference	Country	Context	Number of cases and controls	Parameters: OR (95% CI)
Servais A, 2009 [13]	France	Epidemic* (identical strains)	14/125	Gender (male): 9.0 (1.3–388.0) Diabetes: 1.7 (0.5–5.9) Glycopeptides the previous month: 11.1 (1.3–90.0) Fluoroquinolone the previous month: 5.0 (0.4–38.9) Dialysis: 9.6 (2.0–90.9) Diarrhoea: 2.3 (0.1–25.8)
MacIntyre CR, 2001 [11]	Australia	Epidemic*	19/66	Vancomycin during hospitalisation: 1.1 (0.4–3.4) Metronidazole during hospitalisation: 4.4 (1.5–13.4) Dialysis: 1.0 (0.2–5.1)
McEvoy SP, 2006 [10]	Australia	Epidemic*	107/107	Gender (male): 0.86 (0.50–1.47) Diabetes: 3.98 (1.97–8.04) Chronic renal insufficiency: 4.82 (2.00–11.64) C3G during hospitalisation: 3.43 (1.83–6.44) Vancomycin during hospitalisation: 2.88 (0.99–8.40) Metronidazole during hospitalisation: 2.93 (1.43–6.01) Fluoroquinolone during hospitalisation: 2.36 (0.86–6.45) Age: 1.03 (1.01–1.05)
Karki S, 2012 [15]	Australia	Prevalence*	58/116	Gender (male): 0.92 (0.46–1.88) Antibiotics during hospitalisation: 3.83 (1.79–8.54) Metronidazole during hospitalisation: 0.48 (0.13–1.43) Diarrhoea: 2.54 (0.94–6.85)
Hoshuyama T, 2008 [7]	Japan	Epidemic* (identical strains)	14/45	Chemotherapy: 1.7 (0.4–5.7) Prolonged bed rest: 4.1 (1.07–15.5)

**Enterococcus faecium* vanB epidemic.

Table 2. Distribution of carriers during GRE *faecium* VanB outbreak according to the hospital department

Hospital department	Number of cases (%)
Nephrology	7 (53.8)
On chronic dialysis	3 (23.1)
Infectious diseases	3 (23.1)
Surgical intensive care	1 (7.7)
Medical intensive care	1 (7.7)
Orthopaedic surgery	1 (7.7)
TOTAL	13

literature and the standard deviation was calculated based on the published confidence interval and weighted by a fixed parameter (between 2 and 4) that determines the amount of historical data to be included in the analysis of the current data. If necessary, hierarchical models were used to combine the effects from different publications. Sensitivity analyses with vague priors were also conducted. When no information was available, we used vague priors centred on the value 0 with a wide standard deviation, $N(0; 2.6)$, which corresponds to a prior distribution indicating an OR included with 95% probability in the interval (1/152; 152).

Results

The outbreak

Overall, we were able to identify 13 patients carrying genetically identical GRE *faecium* VanB between September 2013 and January 2014. These 13 cases were distributed among several hospital wards, mostly nephrology (54%) and infectious diseases

(23%) (Table 2). Seven cases were identified fortuitously (Table 3). Indeed they were not screened in the follow-up of contact patients of this outbreak (because they were not identified as a contact, i.e. as a patient managed by same nursing team as a case of this outbreak). But four of these cases (cases #2, #3, #4, #5) had previously been hospitalised together before their screening was found positive, precisely in dialysis and nephrology wards. In total, 10 cases have been transferred in the dedicated department after their identification. Figures 1 and 2 show chronology of events and links between cases.

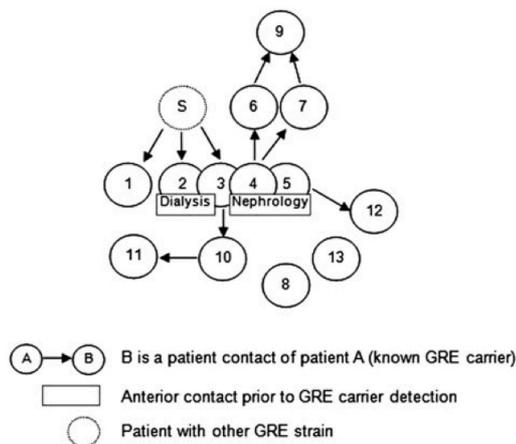
Population characteristics and statistical analyses

Sixty-five patients were included in the study (13 cases and 52 controls). The two principal reasons for hospitalisation were kidney disease (19/65, or 29%) and infection (15/65, or 23%). Most patients came from their homes (91%). Table 4 shows the population characteristics and results from univariate analyses. In univariate analyses, many parameters have indicated a probability of being associated with the case's status >0.850 (including or without informative priors): diabetes, chronic renal insufficiency, antibiotherapy during the last 3 months, antacids intake during hospitalisation, antibiotherapy during hospitalisation, acute or chronic dialysis session, management of excretions, age and number of hospitalisation days in the year (particularly in nephrology). Several factors have shown a probability of being associated with the case's status lower than 0.150: corticosteroid therapy, immunosuppressive treatment, metronidazole intake during the last 3 months and isolation measures.

Following multivariate analysis including informative priors when the latter were available (Table 5), the intake of antibiotics during hospitalisation (OR = 3.52 (0.94–13.62) with a probability

Table 3. Detection circumstances of carriers during GRE *faecium* VanB outbreak and sampling types

Circumstances of case detection	Sampling type	Number of cases (%)	Identification of cases
Follow-up of contact patients	Screening of digestive GRE carriers	6 (46.2)	#6, #7, #9, #10, #11, #12
Fortuitous discovery	Screening of digestive carriers of another GRE strain	4 (30.8)	#1, #2, #3, #13
	Systematic screening at intensive care unit	2 (15.4)	#4, #8
	Clinical sampling	1 (7.7)	#5
TOTAL		13	

**Fig. 1.** Links between cases. Direct or indirect links between the patients before or during their glycopeptide-resistant enterococci (GRE) carriage. The case 'S' had a link with the cases #1, #2 and #3 but it was carrier of another GRE strain according to the genetic comparison. For the cases #8 and #13, no link was found.

Pr that this parameter is associated with the case's status equal to 0.968), the number of hospitalisation days during the previous year ($OR = 1.15$ (0.99–1.37), $Pr = 0.964$) and antacids intake ($OR = 2.87$ (0.50–19.78), $Pr = 0.878$) were associated with a higher risk of carrying epidemic GRE. Two protective factors were revealed by this analysis: isolation of the patient during exposure to a case ($OR = 0.03$ (0.00–0.40), $Pr = 0.003$) and immunosuppression defined by the intake of corticosteroids and/or immunosuppressive treatment ($OR = 0.10$ (0.01–1.01), $Pr = 0.026$).

Discussion

Besides the parameters classically found in the literature, we sought to further determine the favouring or protective factors associated with acquiring GRE during an outbreak. Following multivariate analysis, and after considering informative priors, the factors shown to impact were the number of hospitalisation days in the previous year, antacids intake and intake of antibiotics during hospitalisation. Immunosuppression and isolation measures have shown a protective effect.

Some of these parameters were already known impact factors, such as prior hospitalisation during the year [12–14, 16] and antibiotic therapy during hospitalisation [7, 15, 24], but these parameters were not always defined the same way. In fact, sometimes hospitalisation history was a qualitative variable, sometimes

a quantitative variable (number of hospitalisation days). We have preferred quantitative variable to define hospitalisation history as a cross-transmission risk factor because the longer the hospitalisation time, the higher risk of being exposed to a GRE-carrier patient. Regarding antibiotic therapy, they are more or less detailed according to the studies. A recent publication with a different study design highlights the influence of antibiotic consumption quantified as patient antimicrobial days on the horizontal transmission events [24]. Antacids intake showed also a link to carrying GRE. A study has revealed the same result in 2002 [25]. This parameter is rarely searched for while it can affect gastrointestinal function. In fact, by decreasing gastric acidity, antacids may create a medium suitable for colonisation by GRE.

Only very few studies have considered specific cross-transmission parameters. We found a US study conducted in 2003 that highlighted a link between acquiring GRE and placing patients in rooms at risk (GRE-positive environmental samples) [9]. Another US study involving eight hospital wards, carried out in 2001, revealed a link between acquiring GRE and proximity to a GRE-carrier patient without CP (proximity index calculation) [26]. One of the studies utilised for our informative priors demonstrated that being in the same ward with a carrier was the most significant GRE-carrying risk factor [11]. In our study, we were unable to consider this type of information because we did not perform regular environmental sampling and we did not find any link among all cases, whereas they were definitely carriers of the same single GRE strain. Therefore, we were unable to identify one or some of the vectors: environment, HCW, medical device or patient not known as a carrier because he did not undergo screening, or was screened but with false-negative results. In theory, investigations conducted at the time of an alert avoid this, but unfortunately the collected information and conducted screenings are never completely exhaustive, with patients often discharged prior to the triple screening's end.

Moreover, we succeeded in collecting other specific cross-transmission parameters. Some were found in the literature, such as the use of dialysis sessions, dependence, presence of diarrhoea and management of excretions [7, 11, 13, 15]. Others were less specific, such as physical therapy and presence of diarrhoea in index cases. These different parameters did not show any impact on univariate or multivariate analyses, although they were instrumental in increasing the frequency of contacts among patients and personnel, as well as environmental contamination. Finally, it would have been interesting to collect information on the sharing of rooms, nursing staff or medical equipment, though this information proved difficult to collect *a posteriori*. It would thus be more appropriate to collect specific cross-transmission parameters in a prospective manner.

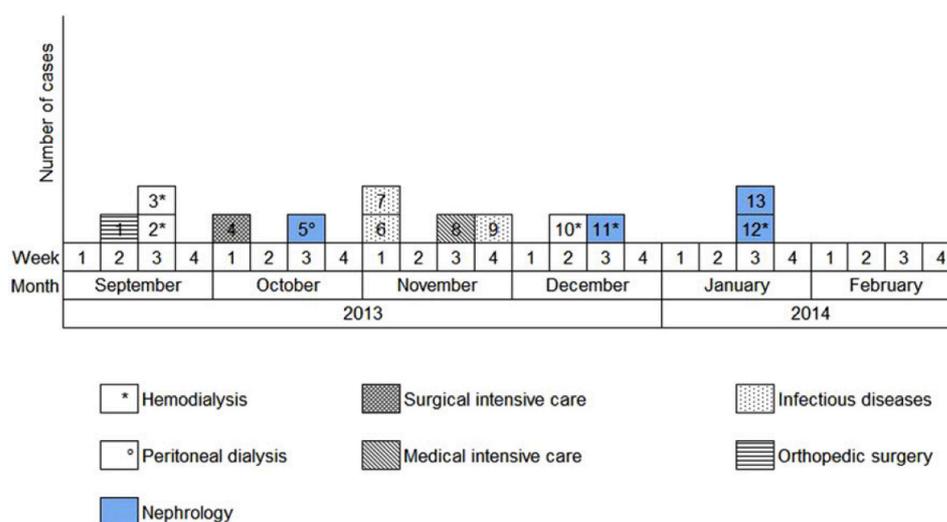


Fig. 2. Epidemic curve. New cases of glycopeptide-resistant enterococci (single-strain) per week from September 2013 to February 2014 and wards in which the cases were discovered (wards that took sample).

Table 4. Results of univariate analysis

Characteristics	Cases (n = 13)		Controls (n = 52)		OR	(95% CI)	Prob OR>1*
Qualitative variables (n (%))							
Gender (male)	8	(61.5)	29	(55.8)	0.72	(0.20–2.43)	0.308
	<i>With informative priors</i>				0.91	(0.34–2.38)	0.421
Antecedents - setting							
Ongoing cancer treatment	1	(7.7)	2	(3.8)	1.64	(0.10–17.42)	0.650
	<i>With informative priors</i>				1.85	(0.26–11.63)	0.738
Neutropenia (neutrophiles <2G/L)	0	(0.0)	1	(1.92)	0.35	(0.00–12.65)	0.299
Corticosteroid therapy	1	(7.7)	14	(26.9)	0.20	(0.02–1.15)	0.038
Immunosuppressive treatment	1	(7.7)	12	(23.1)	0.25	(0.02–1.40)	0.063
HIV	0	(0.0)	2	(3.8)	0.24	(0.00–5.32)	0.203
Chronic alcoholism or drug addiction	1	(7.7)	8	(15.4)	0.41	(0.03–2.47)	0.180
Diabetes (types 1 or 2)	7	(53.8)	19	(36.5)	1.86	(0.54–6.27)	0.844
	<i>With informative priors</i>				2.32	(0.65–6.48)	0.950
Chronic renal insufficiency	9	(69.2)	25	(48.1)	2.25	(0.64–8.43)	0.896
	<i>With informative priors</i>				3.45	(1.17–11.05)	0.986
Antibiotherapy during the last 3 months	8	(61.5)	15/51	(29.4)	3.44	(1.02–12.32)	0.976
Third-generation cephalosporines	4	(30.8)	4/51	(7.8)	4.81	(0.97–23.72)	0.972
Carbapenems	2	(15.4)	1/51	(2.0)	6.87	(0.66–83.53)	0.946
Glycopeptides	5	(38.5)	1/51	(2.0)	24.16	(3.74–242.48)	>0.999
	<i>With informative priors</i>				27.59	(5.13–196.74)	>0.999
Fluoroquinolones	4	(30.8)	7/51	(13.7)	2.59	(0.59–10.79)	0.893
	<i>With informative priors</i>				3.09	(0.71–13.01)	0.934
Metronidazole	0	(0.0)	3/51	(5.9)	0.17	(0.00–3.21)	0.138

(Continued)

Table 4. (Continued.)

Characteristics	Cases (n = 13)		Controls (n = 52)		OR	(95% CI)	Prob OR>1*
Others	5	(38.5)	10/51	(19.6)	2.37	(0.60–8.79)	0.897
During hospitalisation							
Carrier of another multidrug resistant bacterium	5	(38.5)	17	(32.7)	1.18	(0.32–4.14)	0.602
Antacids intake	12	(92.3)	36	(69.2)	3.12	(0.76–17.15)	0.939
Antibiotherapy	13	(100.0)	37	(71.2)	5.63	(1.10–44.02)	0.982
					5.85	(1.71–21.57)	0.998
Third-generation cephalosporines	7	(53.9)	16	(30.8)	2.39	(0.70–8.14)	0.919
					3.06	(1.25–7.64)	0.992
Carbapenems	4	(30.8)	9	(17.3)	1.94	(0.45–7.71)	0.817
Glycopeptides	8	(61.5)	20	(38.5)	2.34	(0.70–8.16)	0.916
					2.41	(0.84–7.22)	0.951
Fluoroquinolones	6	(46.2)	18	(34.6)	1.50	(0.42–5.19)	0.741
					1.81	(0.61–5.32)	0.862
Metronidazole	1	(7.7)	5	(9.6)	0.67	(0.05–4.47)	0.351
					1.08	(0.19–5.00)	0.537
Others	10	(76.9)	25	(48.1)	3.18	(0.88–13.28)	0.961
Exposure							
Dialysis (acute or chronic)	8	(61.5)	22	(42.3)	2.07	(0.59–7.48)	0.872
					2.40	(0.68–9.40)	0.914
Diarrhoea	3	(23.1)	14	(26.9)	0.74	(0.15–2.80)	0.334
					1.29	(0.42–3.64)	0.674
Dependence	8	(61.5)	27	(51.9)	1.36	(0.40–4.91)	0.688
					2.61	(0.80–8.89)	0.944
Pelvis/ostomy/protection	8	(61.5)	22	(42.3)	2.00	(0.58–6.88)	0.864
Physiotherapy sessions	4	(30.8)	9	(17.3)	1.96	(0.45–7.60)	0.825
Isolation measures	0	(0.0)	13	(25.0)	0.06	(0.00–0.59)	0.006
Diarrhoea present in cases	4/8	(50.0)	22	(42.3)	1.16	(0.25–5.31)	0.579
Isolation measures for cases	1/8	(12.5)	17	(32.7)	0.29	(0.02–1.83)	0.100
Quantitative variables: median (first and third quartiles)							
Age	71	(63–79)	67	(59–76)	1.01	(1.00–1.04)	0.669
					1.03	(0.99–1.08)	0.898
Number of hospitalisation days in the year	68	(57–149)	49	(26–70)	1.02	(1.01–1.03)	0.999
Nephrology	0	(0–49)	0	(0–23)	1.02	(1.00–1.04)	0.980
Intensive care unit	0	(0–10)	0	(0–9)	1.00	(0.97–1.03)	0.569
Number of hospitalisation days in the month	28	(16–31)	27	(7–31)	1.01	(0.96–1.07)	0.704
Nephrology	2	(0–9)	0	(0–4)	1.02	(0.96–1.08)	0.725
Intensive care unit	0	(0–3)	0	(0–4)	1.00	(0.92–1.07)	0.486
Number of haemodialysis sessions in the year	0	(0–9)	0	(0–9)	1.00	(0.98–1.01)**	0.353
Number of haemodialysis sessions in the month	0	(0–5)	0	(0–2)	1.00	(0.90–1.10)**	0.509

*Probability that the OR would be higher than one.

**Risk ratio (RR).

Our study was able to identify protective factors, namely, implementation of isolation measures and immunosuppression (intake of corticosteroids or immunosuppressive treatment).

Isolation measures included CP and protective isolation, which appears quite consistent, given that these measures are said to be barriers against the transmission of microorganisms. The

Table 5. Results of multivariate analysis with informative priors

Characteristics	OR	(95% CI)	Prob OR>1*
Corticosteroid therapy + immunosuppressive treatment	0.10	(0.01–1.01)	0.026
Diabetes (types 1 and 2)	1.71	(0.53–5.60)	0.812
Age	0.98	(0.95–1.02)	0.182
Antibiotherapy during the last 3 months	1.87	(0.38–9.34)	0.784
Number of hospitalisation days in the year	1.15	(0.99–1.37)	0.964
Antacids intake during hospitalisation	2.87	(0.50–19.78)	0.878
Antibiotherapy during hospitalisation	3.52	(0.94–13.62)	0.968
Pelvis/ostomy/protection	1.15	(0.30–7.54)	0.691
Isolation measures	0.03	(0.00–0.40)	0.003

*Probability that the OR would be higher than one.

significant protective effect of CP was also found by Fossi Djembi *et al.* [17] but they have not made a genomic comparison of their strains. This observation should still increase our confidence and compliance regarding CP for controlling GRE outbreaks. Immunosuppression as a protective factor is a surprising result. Perhaps there could have been a sampling bias associated with the ward where controls came from. However, the controls were drawn randomly among contact patients of each case during the hospital path. Thus, these controls did not come from only ward. Consequently an alternative hypothesis, pertaining to isolation measures (protective isolation or contact protection), must be evoked. It is worth mentioning that among the 15 immunosuppressed controls, only six of them had isolation measures. The comparison with the only immunosuppressed case (which did not have isolation measure) is thus not very relevant. Nevertheless, isolation measures do not seem to be an explanation of the protective effect. Lastly, to evaluate the stability of our results due to the small number of immunosuppressed patients, we ran a sensitivity analysis by using different alternative prior distributions for the OR. Surprisingly, the use of either an optimistic informative prior, a pessimistic informative prior or a lowly informative prior had only little impact on the result, while the addition of a single event among the cases (2/13 instead of 1/13), as part of this sensitivity analysis, led to a disappearance of the effect, suggesting maybe that we lack data to ascertain this result.

Certain parameters showed an effect in the univariate analysis, according to our model's construction algorithm ($Pr \geq 0.850$ or $Pr \leq 0.150$), but were not included in the multivariate analysis. This is the case for parameters linked to nephrology, already documented in the literature and in the description of this outbreak as risk factors for carrying GRE. We made this choice in order to limit the number of parameters in our multivariate analysis, considering our sample size.

It is possible that our study lacks evidence, as it did not allow us to reveal an association between our variable of interest and all of the study's parameters that were selected due to their probable role in GRE transmission. We used a Bayesian approach in order to limit this bias. In fact, Bayesian analysis enables the use of prior

information for the parameter of interest, built for instance on previous publications results. In the absence of information, we used a Gaussian vague prior with parameter centred on the value 0 with a wide standard deviation, $N(0; 2.6)$. We used data from the literature to be included in the models. These data should be comparable and collected from the literature in a similar way as the data from the study in question. It was thus not always possible to find informative priors for each parameter.

Finally, the description of this outbreak highlighted the importance to detect quickly patients at risk of GRE carriage to implement CP as soon as possible. Indeed none of our cases were in isolation measures before their discovery and many cross-transmissions may have occurred before the knowledge of the carriage. During this period, the patients may have visited different wards, particularly Nephrology wards. After the GRE detection, the rapid transfer to a dedicated department (separated unit with dedicated HCW) no longer has allowed the cross-transmission what has led to the extinction of the outbreak. In France, patients defined at risk of GRE carriage are contact patients and those hospitalised abroad in the previous year. Upon admission, CP are implemented and patients are screened. Others patients do not have preventive measure with regard to the GRE [20].

In our study, we have shown that a history of hospitalisation and the intake of antibiotics and antacids during hospitalisation favour the acquisition of a hospital epidemic strain of GRE while isolation measures are logically protective. The Bayesian approach was particularly useful considering our limited sample size and given that some informative data were available in the literature. Early detection of GRE carriers in order to implement isolation measures and to transfer to dedicated department is an important factor for the management of an outbreak. Systematic search of factors associated with acquisition of GRE could lead to faster implementation of these measures.

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S0950268818003655>

Author ORCIDs.  S. Deboscker, 0000-0002-6225-9785

Acknowledgements. Thanks to healthcare personnel, bacteriology laboratory and National Reference Centre. This study received an approval opinion from the Ethics Committee of the hospital.

Financial support. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest. None.

Ethical standards. The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

References

1. **Leclercq R and Coignard B** (2006) Les entérocoques résistants aux glycopeptides: situation en France en 2005. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* **13**, 85–87.
2. **Henard S et al.** (2011) Control of a regional outbreak of vanA glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium*, Eastern France, 2004–2009. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* **214**, 265–270.
3. **Bourdon N, Fines M and Leclercq R** (2008) Caractéristiques des souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides isolées en France, 2006–2008. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* **41–42**, 391–394.

4. **Stockholm: ECDC** (2015) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*.
5. **Hautemanière A et al.** (2009) A prospective study of the impact of colonization following hospital admission by glycopeptide-resistant enterococci on mortality during a hospital outbreak. *American Journal of Infection Control* **37**, 746–752.
6. **Salgado CD and Farr BM** (2003) Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infection Control and Hospital Epidemiology* **24**, 690–698.
7. **Hoshuyama T et al.** (2008) Vancomycin-resistant enterococci (VRE) outbreak at a university hospital in Kitakyushu, Japan: case-control studies. *Journal of Infection and Chemotherapy* **14**, 354–360.
8. **Correa AAF et al.** (2015) Small hospitals matter: insights from the emergence and spread of vancomycin-resistant enterococci in 2 public hospitals in inner Brazil. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* **82**, 227–233.
9. **Martinez JA et al.** (2003) Role of environmental contamination as a risk factor for acquisition of vancomycin-resistant enterococci in patients treated in a medical intensive care unit. *Archives of Internal Medicine* **163**, 1905–1912.
10. **McEvoy SP et al.** (2006) Risk factors for the acquisition of vancomycin-resistant enterococci during a single-strain outbreak at a major Australian teaching hospital. *Journal of Hospital Infection* **62**, 256–258.
11. **MacIntyre CR et al.** (2001) Risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci in a Melbourne hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology* **22**, 624–629.
12. **Sakka V et al.** (2008) Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. *Clinical Microbiology and Infection* **14**, 14–21.
13. **Servais A et al.** (2009) Rapid curbing of a vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* outbreak in a nephrology department. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **4**, 1559–1564.
14. **Assadian O et al.** (2007) Prevalence of vancomycin-resistant enterococci colonization and its risk factors in chronic hemodialysis patients in Shiraz, Iran. *BMC Infectious Diseases* **7**, 52.
15. **Karki S et al.** (2012) Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* **1**, 31.
16. **Roghmam M et al.** (1998) Colonization with vancomycin-resistant enterococci in chronic hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* **32**, 254–257.
17. **Fossi Djembi L et al.** (2017) Factors associated with vancomycin-resistant Enterococcus acquisition during a large outbreak. *Journal of Infection and Public Health* **10**, 185–190.
18. **Amberpet R et al.** (2016) Screening for intestinal colonization with vancomycin resistant enterococci and associated risk factors among patients admitted to an adult intensive care unit of a large teaching hospital. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* **10**, DC06–DC09.
19. **Monteserin N and Larson E** (2016) Temporal trends and risk factors for healthcare-associated vancomycin-resistant enterococci in adults. *Journal of Hospital Infection* **94**, 236–241.
20. **Instruction DGOS/PF2/DGS/RI1 n°2014-08** du 14 janvier 2014 relative aux recommandations pour la prévention de la transmission croisée des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes.
21. **Ury HK** (1975) Efficiency of case-control studies with multiple controls per case: continuous or dichotomous data. *Biometrics* **31**, 643–649.
22. **Gelman A et al.** (2013) *Bayesian Data Analysis*, 3rd Edn. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC.
23. **Hoff PD** (2009) *A First Course in Bayesian Statistical Methods*. New York, NY: Springer New York.
24. **Gilbert EM et al.** (2017) Factors contributing to vancomycin-resistant Enterococcus spp. horizontal transmission events: exploration of the role of antibacterial consumption. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* **89**, 72–77.
25. **Cetinkaya Y, Falk PS and Mayhall CG** (2002) Effect of gastrointestinal bleeding and oral medications on acquisition of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases* **35**, 935–942.
26. **Byers KE et al.** (2001) A hospital epidemic of vancomycin-resistant enterococcus: risk factors and control. *Infection Control of Hospital Epidemiology* **22**, 140–147.

DEUXIÈME PARTIE

Épidémiologie des entérocoques
résistants aux glycopeptides : 10 ans de
suivi de patients porteurs dans un hôpital
universitaire français

I. Introduction

Depuis leur découverte, il y a plus de 30 ans en Europe, les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG), en particulier *Enterococcus faecium*, ont émergé sur tous les continents¹⁻⁵. Leur capacité à coloniser la flore digestive à bas bruit, c'est à dire sans signe clinique, à survivre sur des surfaces inertes et leur résistance aux antibiotiques, leur assure une facilité de transmission dans les établissements de soins⁶⁻¹¹. Les données de surveillance indiquent qu'en France, la diffusion des ERG et, par conséquent, leur impact clinique, sont maîtrisés contrairement à d'autres pays. Même si les données de Santé publique France montrent que le nombre de signalements pour colonisations à ERG tend à augmenter depuis 2015^{12,13}, la proportion de résistances dans les infections à entérocoques reste basse⁵. Ceci est certainement dû aux mesures drastiques rapidement mises en place et toujours en vigueur actuellement, pour lutter contre la diffusion des ERG dans notre pays, suite aux premières épidémies survenues en 2004¹⁴⁻¹⁹.

Dans un contexte hospitalier où la compliance à l'hygiène des mains est variable, la mise en place de mesures d'hygiène complémentaires pour lutter contre la transmission des ERG semble nécessaire^{15,20-22}. Néanmoins, ces mesures ont un impact sur le patient, les soignants et l'organisation des services hospitaliers. La question de la levée de ces mesures n'a, à ce jour, pas trouvée de réponse unanime. En France, dans le guide du Haut Conseil de la santé publique, les experts permettent un allègement des mesures si le patient présente des dépistages à l'admission et hebdomadaires négatifs et ouvrent la voie de la levée complète des mesures si ces dépistages sont effectués sous antibiotiques¹⁹. Aux États-Unis, le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), l'HICPAC (*Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*) et la SHEA (*Society for Healthcare Epidemiology of America*), dans leurs différentes recommandations depuis 1995, évoquent le recours à 3 dépistages négatifs à une semaine d'intervalle, pour pouvoir lever les mesures, mais sous certaines conditions²³⁻²⁵. Tous les experts restent prudents car les différentes études ne permettent pas d'avoir une idée précise de la durée de la colonisation de la flore digestive, de multiples facteurs influençant l'interprétation des résultats, comme le type de prélèvement et d'analyse microbiologiques effectués, la durée de suivi, la prise d'antibiotiques ou les critères de « clairance »^{25,26}.

C'est dans ce contexte qu'il nous a paru utile d'analyser les données de la cohorte de patients porteurs d'ERG suivis depuis plus de 10 ans dans notre établissement, afin de mieux connaître les caractéristiques des patients, d'améliorer les connaissances épidémiologiques et de l'évolution de la colonisation digestive, notamment en cas d'antibiothérapie.

II. Matériel et méthodes

A. Recueil de données

Les sujets inclus dans cette étude étaient les patients ayant un prélèvement positif (prélèvement clinique ou dépistage) à *Enterococcus faecium* portant les gènes de résistance *vanA* ou *vanB* (ERG VanA ou ERG VanB) entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2016 aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS).

Pour l'ensemble des patients, les données ont été recueillies prospectivement et rétrospectivement dans les dossiers informatiques, les lettres de sortie, les dossiers de suivi des patients porteurs d'ERG, le serveur de résultats des analyses bactériologiques et le logiciel administratif de l'hôpital. Ces données comportaient des informations démographiques (sexe, date de naissance, date de décès), administratives (dates d'admission et de sortie des HUS avant, pendant et après la découverte du portage d'ERG, hospitalisation ou séjour à l'étranger avant la découverte), microbiologiques (dates et résultats des recherches ERG, types de prélèvement, services prescripteurs, typage génomique), cliniques (antécédents, prise d'antibiotiques, immunodépression (i.e. traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie de plus de 30 jours, corticothérapie récente > 5mg/kg de prednisolone pendant plus de 5 jours, hémopathie, cancer métastatique, VIH positif avec un taux de CD4 < 500/mm³), diabète, insuffisance rénale chronique, recours à l'hémodialyse, greffe rénale, contexte de prélèvement et traitements antibiotiques sélectionnants (i.e. céphalosporines de troisième génération injectables (C3G), pénems, fluoroquinolones, nitroimidazolés ou glycopeptides)). La période de recueil de ces données s'étendait du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2016.

B. Statut des patients et mesures d'hygiène

Selon les recommandations françaises en vigueur sur la période d'étude^{18,19,27}, un patient était considéré porteur d'un ERG dès lors qu'il avait un prélèvement positif à *Enterococcus faecium* VanA ou VanB (à visée clinique ou de dépistage). Des précautions d'hygiène étaient alors mises en place, notamment les précautions complémentaires contact (PCC) et le dépistage à la recherche d'ERG des patients dit « contacts », c'est à dire pris en charge par la même équipe soignante qu'un patient porteur. Si plusieurs cas d'ERG étaient détectés, une unité dédiée à la prise en charge de ces patients pouvait être créée avec du personnel médical et paramédical dédié. Par la suite, les patients « cas ERG » étaient perpétuellement considérés comme porteurs, même si plusieurs dépistages successifs étaient négatifs. Dans

ce cas, les patients contacts n'étaient plus dépistés mais les PCC et les dépistages étaient maintenus pour les porteurs, considérés alors comme pauci-excréteurs (ou non excréteurs). En 2008, le Centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales de l'Est (CCLIN Est) a rédigé un guide dans lequel il était proposé des critères de négativation des patients porteurs d'ERG, c'est à dire des critères permettant de considérer le patient comme définitivement négativé (i.e. indemne de portage d'ERG) et donc de lever toutes les mesures d'hygiène¹⁸. La définition de la négativation d'un cas était : "si un patient connu porteur d'ERG reçoit un traitement antibiotique d'une durée d'au moins 5 jours faisant appel à des céphalosporines de troisième génération injectables, aux pénems, aux fluoroquinolones, aux nitro-imidazolés et/ou aux glycopeptides (ces antibiothérapies étant censées sélectionner les ERG) et prescrit dans un contexte clinique infectieux établi (différent d'une tentative de décolonisation), il est alors recommandé de réaliser un prélèvement de contrôle entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jour suivant la fin de cette antibiothérapie. Si ce prélèvement s'avère négatif, alors le patient est considéré comme définitivement négativé".

Pour tous les patients de notre étude, les mesures d'hygiène adéquates ont été mises en place dès la connaissance du portage d'ERG et les critères de négativation ont été recherchés de manière prospective au cours du suivi de routine des patients, et rétrospectivement dans le cadre de cette étude.

C. Microbiologie

De 2007 à 2011, le dépistage des ERG aux HUS était réalisé à l'aide d'un frottis sec au niveau rectal. Ce prélèvement était placé dans un milieu d'enrichissement contenant de la vancomycine et des sels biliaires. Si le milieu devenait trouble, une analyse en biologie moléculaire, i.e. PCR^m en temps réel (ABI PRISM® 7000, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), était réalisée, à la recherche des gènes *vanA* et *vanB*. Celle-ci était confirmée par une seconde PCR (PCR et hybridation sur membrane, Genotype Enterococcus®, Hain LifeScience, GmbH, Nehren, Allemagne) si la culture réalisée en parallèle était positive à *Enterococcus spp.*. Entre mars et novembre 2008, les PCR à la recherche des *vanB* n'ont pas été réalisées sauf pour les prélèvements cliniques.

Depuis 2011, ce dépistage est réalisé à l'aide d'un écouvillon ESwab® (Copan Diagnostics, Inc. Murrieta, Etats-Unis) au niveau des sites de portage (rectum majoritairement, stomie ou selles) de préférence le matin avant la toilette corporelle. Le prélèvement est mis en culture sur un milieu chromogène sélectif (contenant 8 mg/L de vancomycine) pour la recherche d'ERG (gélose chromID® VRE de BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) pendant 48 heures. Si

^m *Polymerase chain reaction* ou test d'amplification des acides nucléiques

des colonies suspectes sont isolées, une première recherche des gènes de résistance *vanA* et *vanB* est réalisée par PCR (ABI PRISM® 7500, Applied Biosystems) directement sur le prélèvement. Si cette recherche est négative, aucun test complémentaire n'est réalisé. Si le résultat est positif, une identification par spectrométrie de masse (MALDI Biotyper®, Bruker) est effectuée pour différencier les *E. faecium* et les *E. faecalis*, ainsi qu'un antibiogramme (Vitek2®, bioMérieux) pour déterminer la sensibilité à la vancomycine et à la téicoplanine. Une confirmation par PCR (ABI PRISM® 7500, Applied Biosystems) est réalisée sur les souches isolées. Le résultat est rendu au bout de 2 à 4 jours par le laboratoire de bactériologie.

La présence d'ERG *vanA* ou *vanB* sur un prélèvement clinique est recherchée quand l'antibiogramme montre une souche d'entérocoque de sensibilité diminuée à la vancomycine et/ou à la téicoplanine. Dans ce cas, la recherche des gènes *vanA* et *vanB* est réalisée par PCR (ABI PRISM® 7500, Applied Biosystems) directement sur la souche isolée.

La comparaison génomique des souches est réalisée par le Centre national de référence (CNR). Cette comparaison est faite par la méthode rep-PCR DIVERSILAB® (bioMérieux).

D. Analyses des données

Les données ont été saisies dans le logiciel Excel (Microsoft® Office professional plus 2010), anonymisées puis analysées avec le logiciel R²⁸ version 3.5.1. Les statistiques descriptives usuelles ont été réalisées : calcul de la moyenne, de la médiane, du minimum et du maximum pour les variables quantitatives ; calcul des effectifs et des fréquences pour les variables qualitatives.

III. Résultats

Au total 309 patients ont été inclus dans l'étude, dont 184 de sexe masculin (60 %). Pour 95 % des patients, la découverte du portage s'est faite par dépistage (sur frottis rectal, plus rarement sur frottis de stomie ou de selles), c'est à dire dans un contexte de surveillance active d'un portage. Les 16 prélèvements cliniques de découverte étaient des prélèvements d'urines (7), des prélèvements respiratoires (3), des hémocultures (2), du liquide péritonéal (2), d'ascite (1) ou de drain (1). Parmi les 293 patients découverts sur dépistage, 5 ont ensuite présenté un prélèvement clinique positif à ERG (expectoration, urines et os). Au final, dans notre population, la fréquence des prélèvements cliniques positifs à ERG était de 7 %.

L'âge moyen de notre cohorte était de 65,9 ans (médiane à 68 ans). Seulement 5 patients avaient moins de 18 ans : 4 de sexe masculin et 1 de sexe féminin. L'âge s'étendait de 14 jours à 17 ans. Ils étaient tous porteurs d'ERG VanA. Ils ont été découverts en 2008 (3 cas) et en 2016 (2 cas). En 2008, le premier cas était positif sur dialysat péritonéal dans un service de surveillance continue après 9 mois d'hospitalisation. Les 2 autres cas ont été découverts dans les 2 mois suivants : l'un dans un service de pédiatrie conventionnel et l'autre en surveillance continue où était hospitalisé le premier cas. En 2016, les 2 cas ont été découverts positifs à l'admission dans un contexte de rapatriements sanitaires (Tunisie et Liban).

Les analyses qui suivent ne concerneront que les 304 patients majeurs.

A. Découverte du portage

La répartition des nouveaux cas était inégale selon les années (figure II.1). Les 6 premiers cas sont apparus en 2007 (5 VanB et 1 VanA). Une importante épidémie à ERG VanA a ensuite eu lieu en 2008 avec 133 cas. Cette année-là, durant 9 mois, les PCR à la recherche des gènes *vanB* n'ont pas pu être réalisées. Entre 2009 et 2016, il y a eu 78 VanA et 87 VanB. Le nombre moyen de cas par année était de 21, avec un minimum de 9 cas (en 2010 et 2016) et un maximum de 34 cas (en 2012), soit une densité d'incidence respectivement de 0,05 cas pour 1000 journées d'hospitalisation et de 0,20 cas pour 1000 journées d'hospitalisation.

1. Contexte de découverte

Les patients ont majoritairement été découverts par dépistage car exposés à un ou des cas (ils étaient alors considérés comme patients "contacts") : 67 % en prenant en compte toute la cohorte, 50 % si les données sont analysées à partir de 2009 (cohorte 2009-2016), c'est à

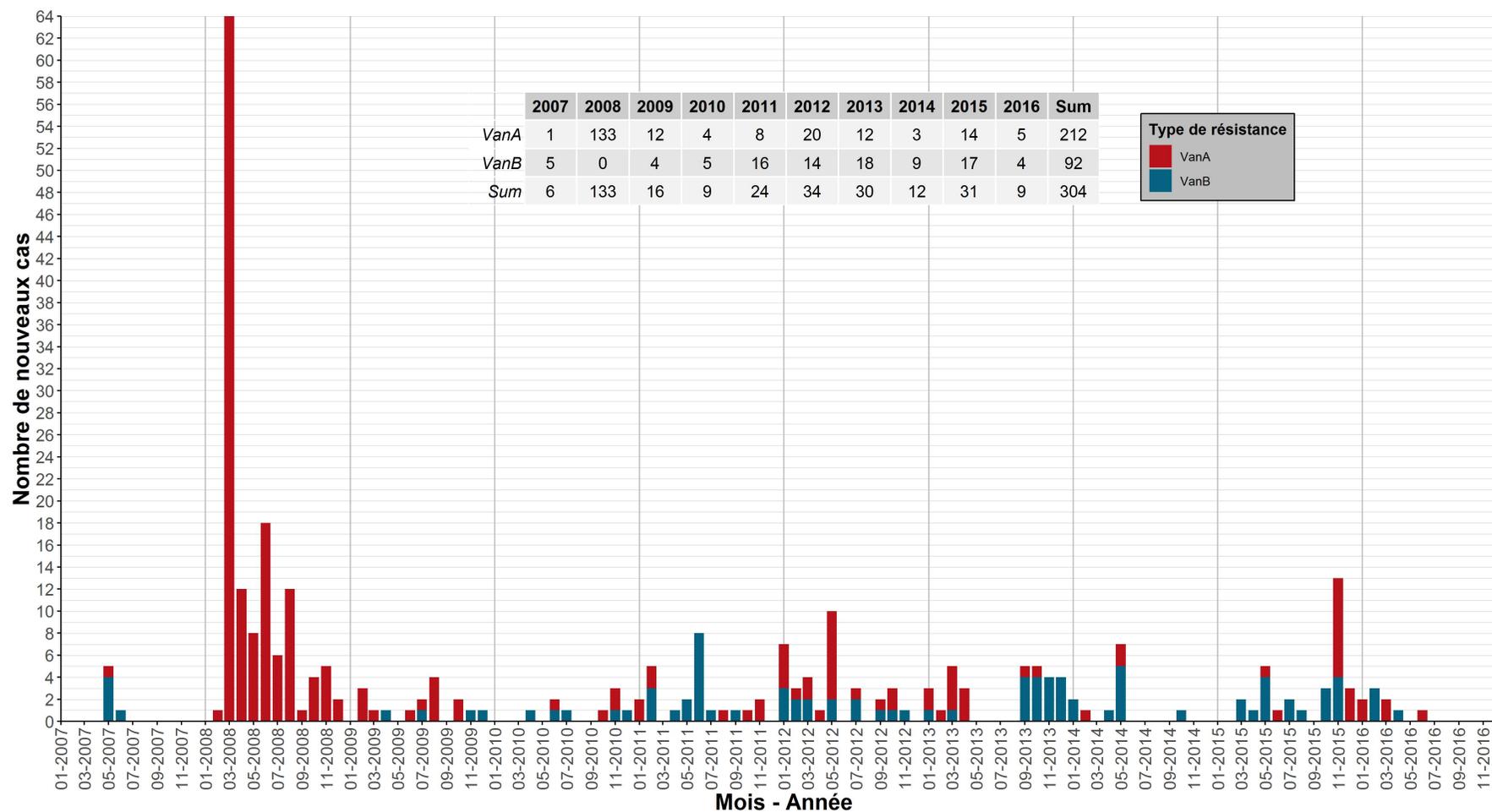


Figure II.1. Nombre de nouveaux cas d'ERG VanA et VanB entre 2007 et 2016

dire dans un contexte épidémique moins important. Pour les patients de la cohorte 2009-2016, 23 % étaient découverts sur dépistages systématiques (14 % pour toute la cohorte). Ces dépistages systématiques sont effectués dans les services de réanimation et d'hémodialyse chronique. Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau II.1.

Tableau II.1. Contexte de découverte

	2007-2016 (n=304)		2009-2016 (n=165)	
	n	%	n	%
Patient contact	203	66,8	82	49,7
Dépistage systématique	41	13,5	38	23,0
Découverte fortuite	34	11,2	23	13,9
Prélèvement clinique	15	4,9	11	6,7
Séjour dans un pays étranger	6	2,0	6	3,6
Rapatriement d'un pays étranger	5	1,6	5	3,0

2. Services concernés

Nous avons différencié les services où ont été effectués les prélèvements (services de découverte) et les services où la transmission croisée a pu avoir lieu (services de contamination présumée). Le service le plus souvent concerné était celui de néphrologie : dans 30 % des cas, la découverte a eu lieu dans ce service et dans 29 % des cas, une contamination a probablement eu lieu dans ce service. Ensuite, les services les plus fréquemment concernés par une transmission croisée, étaient les services de chirurgie digestive (12 % des cas), les services de médecine interne (12 % des cas), les services de réanimation médicale (7 % des cas) et le service des maladies infectieuses (5 % des cas). Dans 8 % des cas, il n'était pas possible de présumer du lieu de contamination. Une contamination à l'étranger a été présumée dans 6 % des cas, et dans 2 % des cas, la contamination a probablement eu lieu hors de notre établissement.

3. Typage

Entre 2009 et 2016, 94 souches ont été typées par le CNR. La comparaison génomique a identifié 37 clones, dont 27 étaient des clones uniques. Le clone le plus fréquent était celui nommé StraB14 (car 14^{ème} clone vanB de Strasbourg identifié par le CNR), avec 22 souches retrouvées de 2013 à 2016 (23 % des souches typées) ; suivi du clone StraA46 avec 12 souches retrouvées en 2015 et 2016 (13 % des souches typées). Avant 2009, aucun typage n'avait été réalisé.

B. Histoire des patients avant la découverte du portage

1. Hospitalisations

Soixante-treize patients (24 %) n'avaient pas d'antécédent d'hospitalisation connu aux HUS (hors EHPADⁿ et soins de longue durée (SLD) ; hospitalisations de jour (HDJ) et dialyse chronique incluses). Lors du séjour hospitalier concerné, le portage d'ERG a été identifié au bout de 13,5 jours en médiane. Quarante-huit patients (28 %) ont été découverts dans les 48 heures suivant l'admission dont 57 (19 %) à l'admission. Ces résultats ont été rapportés dans le tableau II.2 résumant, plus largement, les variables quantitatives.

Tableau II.2. Analyse des variables quantitatives

	Médiane	Moyenne	Minimum	Maximum
Age	68,0	66,9	22,0	99,0
Durée de séjour avant la découverte ¹ , en jours	13,5	23,0	0,0	256,0
Durée de séjour globale ¹ , en jours	27,0	50,2	0,0	615,0
Age au décès (censuré)	72,0	72,1	33,0	100,0
Hospitalisations après découverte, en jours cumulés (HDJ comprises)	25,0	99,3	0,0	1357,0 (3,7 ans)
Durée de suivi jusqu'aux dernières nouvelles (en années)	1,5	2,6	0,0	9,7

ATCD = antécédents ; HDJ = hospitalisations de jour, séances de dialyse et autres soins ambulatoires ; ¹ Concerne le séjour de la découverte du portage d'ERG.

2. Antécédents médicaux

Les antécédents médicaux les plus souvent retrouvés dans notre cohorte étaient, pour un peu plus d'un tiers des patients, un antécédent de maladies de l'appareil circulatoire (97 patients, soit 32 % des patients), suivi d'un antécédent de l'appareil génito-urinaire (20 %), de tumeurs (12 %), ou de maladies de l'appareil digestif (11 %).

ⁿ EHPAD : établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

3. Antécédents microbiologiques

Pour 137 patients (45 %), aucun dépistage à la recherche d'ERG n'avait été effectué avant le prélèvement de découverte. En revanche, pour les 167 patients ayant eu des dépistages avant la découverte, ils avaient eu au moins 1 dépistage négatif, dans un délai médian de 8 jours. Parmi eux, 116 (85 %) avaient eu au moins 2 dépistages négatifs dans un délai médian de 22 jours et 84 (61 %) avaient eu au moins 3 dépistages négatifs dans un délai médian de 57,5 jours.

4. Facteurs de risque

Parmi les 304 patients majeurs, 303 avaient au moins un facteur, connu à risque de portage d'ERG. Le tableau II.3 liste tous les facteurs de risque recherchés dans notre étude. Les 2 facteurs les plus souvent retrouvés étaient une hospitalisation dans l'année (aux HUS ou hors HUS, dont les pays étrangers) et une exposition à au moins un cas porteur d'ERG du même type (i.e. même gène de résistance, *vanA* ou *vanB*) avec 72 % des patients concernés pour chacun. Concernant l'exposition à un ou des cas, 49 des 219 patients avaient été exposés à au moins 1 patient porteur d'ERG génétiquement identique. Pour les autres patients, soit la comparaison des souches n'avait pas été effectuée, soit les souches étaient génétiquement différentes (16 situations).

Dans 10 % des cas, un lien avec un pays étranger était connu : 11 patients qui ont séjourné ou qui étaient domiciliés à l'étranger, 9 rapatriements sanitaires, 5 patients hémodialysés à l'étranger et 4 qui avaient été hospitalisés à l'étranger dans l'année (tableau II.4). Parmi ces 29 patients qui ont un lien avec l'étranger, 11 (dont 5 rapatriements) ont eu un dépistage d'admission positif, 7 présentaient un dépistage d'admission négatif et 11 (dont 2 rapatriements) n'avaient pas été dépistés à l'admission. L'Allemagne, l'Italie, la Turquie et le Maroc représentaient 55 % des pays concernés.

Près d'un tiers des patients (32 %) étaient immunodéprimés, majoritairement par la prise d'un traitement immunosuppresseur (60 % des patients immunodéprimés). La chimiothérapie concernait 16 % des patients immunodéprimés.

C. Suivi des patients après la découverte du portage

Tous les patients n'ont pas eu la même durée de suivi car le recueil des données a pris fin le 31 décembre 2016, quelle que soit la date de découverte. De plus, certains patients sont décédés avant la date de fin du recueil ou ont été perdus de vue. En prenant en compte ces éléments, la durée de suivi (délai entre la date de découverte et la date des dernières nouvelles censurée) s'étendait de 0 jour à 9,7 années (figure II.2).

Tableau II.3. Facteurs de risque recherchés

	Effectif (n = 304)	Proportion (%)
Hospitalisation dans l'année	220	72,4
Exposition à un ou des cas (même résistance, VanA ou VanB)	219	72,0
Antibiotiques pendant l'hospitalisation (n = 268)	170	63,4
Antibiotiques dans les 3 mois précédent la découverte	153	50,3
Insuffisance rénale chronique	119	39,1
Diabète	107	35,2
Hospitalisation récente dans un service de réanimation	99	32,6
Immunodépression	96	31,6
Cohorte de néphrologie médicale	95	31,2
Recours à l'hémodialyse	61	20,1
Antécédent de greffe rénale	41	13,5
Cohorte de transplantation rénale	34	11,2
Lien connu avec l'étranger	29	9,5
Cohorte d'oncologie	18	5,9
Cohorte de pneumologie	15	4,9

Tableau II.4. Lien avec un pays étranger

	Effectif (n = 304)	Proportion (%)
Pas connu	221	72,70
Non	54	17,76
Séjour	11	3,62
Rapatriement	9	2,96
Hémodialyse	5	1,64
Hospitalisation	4	1,32

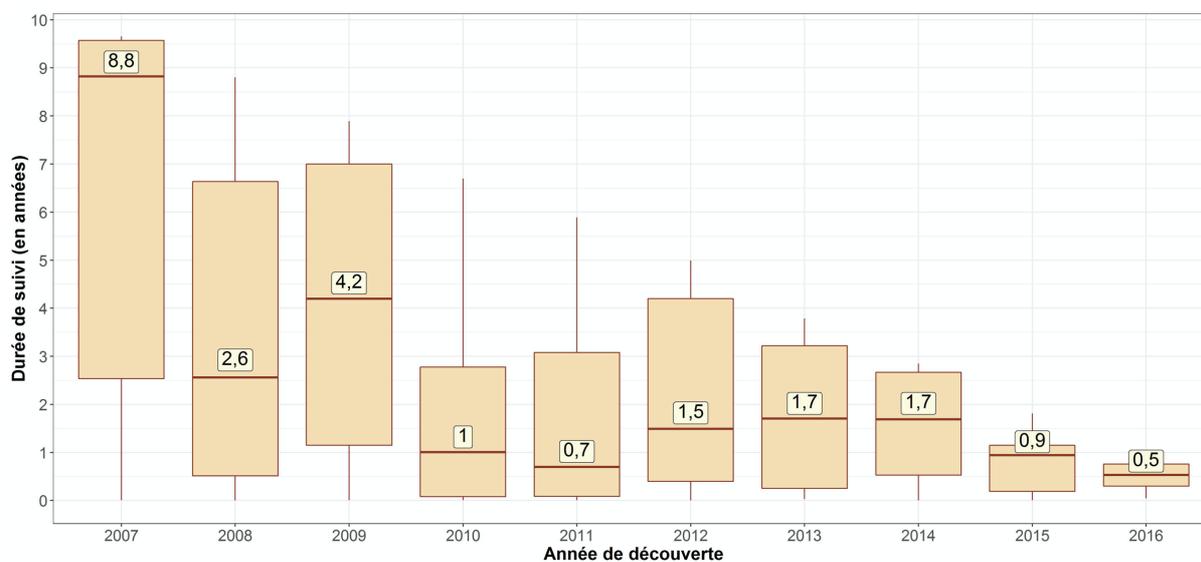


Figure II.2. Durée de suivi après la découverte par année (avec la médiane)

Nous avons eu connaissance du décès de 122 patients (40 %). L'âge médian et l'âge moyen du décès étaient de 72 ans (minimum de 33 ans et maximum de 100 ans).

1. Dépistages

Globalement, 268 patients (88 %) ont eu un premier dépistage de contrôle après celui de découverte dans un délai médian de 9 jours et dans 61 % des cas il était positif. Un deuxième dépistage post découverte a été effectué chez 240 patients, dans un délai médian de 30 jours et il était positif dans 49 % des cas. Un troisième dépistage post découverte a été réalisé chez 228 patients dans un délai médian 50 jours et il était positif dans 41 % des cas.

Plus d'un tiers des patients (111 patients, soit 37 %) n'ont eu qu'un seul prélèvement positif (celui de la découverte). Néanmoins, parmi eux, 36 patients n'ont pas eu d'autre prélèvement après. En revanche, parmi ces 111 patients, 61 ont eu au moins 3 prélèvements négatifs après leur unique prélèvement positif dans un délai médian de 1 mois (entre le positif et le premier négatif), avec un maximum de 101 prélèvements négatifs et une médiane de 10 prélèvements négatifs.

Pour les 193 patients (63 %) ayant eu d'autres prélèvements positifs que celui de la découverte, le délai médian entre le prélèvement de découverte et le dernier prélèvement positif était de 43 jours et le délai maximal de 4 ans. La médiane du nombre de prélèvements positifs chez ces patients était de 4 et le maximum de 36.

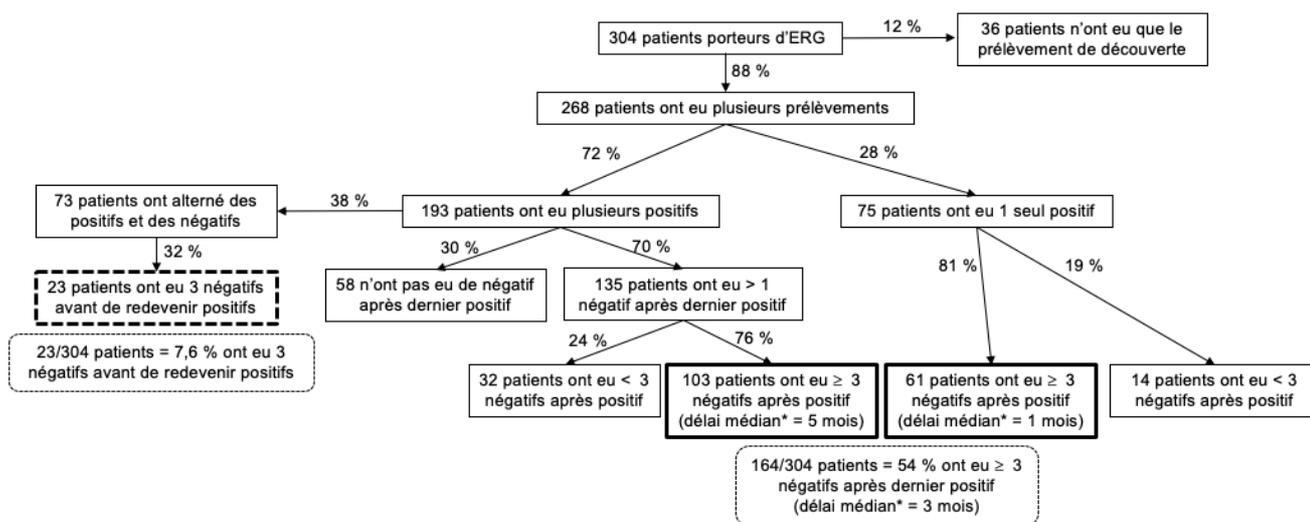
Entre le prélèvement de découverte et le dernier positif, 73 patients (38 % des 193) ont alterné entre des prélèvements négatifs et des prélèvements positifs. Parmi eux, 23 patients ont eu 3 dépistages négatifs à une semaine d'intervalle avant d'avoir à nouveau un prélèvement positif. Après le dernier dépistage positif, 135 patients ont eu un ou des dépistages négatifs : le nombre maximal de dépistages négatifs étaient de 81 et 103 patients (53 %) ont eu au moins 3 dépistages négatifs après un délai médian de 5 mois.

Si les patients n'ayant eu qu'un seul prélèvement positif sont également pris en compte, le délai médian entre le premier prélèvement positif et le premier dépistage négatif (suivi de 2 autres dépistages négatifs sans autre positif après) était de 3 mois.

Le tableau II.5 détaille les différents délais calculés chez les 268 patients de notre cohorte qui ont d'autres prélèvements que celui de la découverte. La figure II.3 résume le suivi par dépistages.

Tableau II. 5. Dépistages des patients après la découverte

	Médiane (mois)	Moyenne (mois)	Minimum (jours)	Maximum (années)
Délai découverte-dernier positif (n = 193, i.e >1 prélèvement positif)	1,4	4,8	1,0	4,4
Délai découverte-1 ^{er} négatif suivi d'au moins 2 négatifs (sans positif après)	2,6	6,7	2,0	5,2
Délai découverte-dernier négatif (sans positif après)	19,5	31,2	6,0	8,7
Délai dernier positif-1 ^{er} négatif suivi d'au moins 2 négatifs (sans positif après)	1,0	5,5	1,0	7,7
Délai dernier positif-dernier négatif (sans positif après)	15,8	28,5	6,0	8,7



* Délai entre 1^{er} prélèvement de découverte et 1^{er} dépistage négatif

Figure II. 3. Suivi des patients par dépistages

2. Antibiothérapie

Sur les 304 patients de notre cohorte, 51 patients (17 %) ont été négativés, selon les critères du CCLIN Est, entre 2007 et 2016 dans un délai médian de 335 jours. Les 2 familles d'antibiotiques les plus souvent prescrites, dans le cadre de la négativation, étaient les C3G (45 % des cas) et les fluoroquinolones (43 % des cas). Après vérification, 10 patients ne répondaient pas aux critères de négativation, notamment car ils n'avaient pas bénéficié de dépistage entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jour post-antibiothérapie, mais après le 7^{ème} jour. Ces patients n'avaient néanmoins présenté que des dépistages négatifs après la négativation, comme les autres patients négativés, avec ou sans autre antibiothérapie sélectionnante par la suite (29 patients avaient reçu des antibiotiques sélectionnants après la négativation). Parmi ces 51 patients, 47 ont eu au moins 3 dépistages négatifs après le dernier positif et 22 n'avaient eu qu'un seul prélèvement positif. Par ailleurs, les critères de négativation ne prenaient pas en compte le résultat des dépistages avant ou pendant l'antibiothérapie, ceux-ci étaient positifs pour 5 patients.

En dehors de la négativation, 113 patients (37 %) ont eu, à une ou plusieurs reprises, au moins 5 jours consécutifs d'antibiotiques considérés comme sélectionnant les ERG après la découverte du portage. La famille d'antibiotiques la plus fréquemment administrée étaient les fluoroquinolones (utilisée dans 52 % des cas) (tableau II.6).

Tableau II. 6. Antibiotiques sélectionnant les ERG administrés pendant au moins 5 jours à une ou plusieurs reprises après la découverte du portage d'ERG

	Effectif (n = 113)	Proportion (%)
Fluoroquinolones	59	52,2
C3G	50	44,6
Vancomycine	39	35,1
Pénèmes	38	33,9
Nitroimidazolés	32	28,6
Téicoplanine	10	9,0

C3G : céphalosporines de 3^{ème} génération

La figure II.4, représentant le résultat des dépistages effectués avant, pendant et après la prise d'antibiotiques sélectionnants, montre que chez les 47 patients qui avaient eu au moins 3 dépistages négatifs avant l'antibiothérapie, 30 d'entre eux ont ensuite eu des dépistages pendant l'antibiothérapie, avec un taux de négatifs de 73 % ; et 41 d'entre eux ont eu des dépistages plus de 7 jours après l'antibiothérapie, avec un taux de négatifs de 85 %.

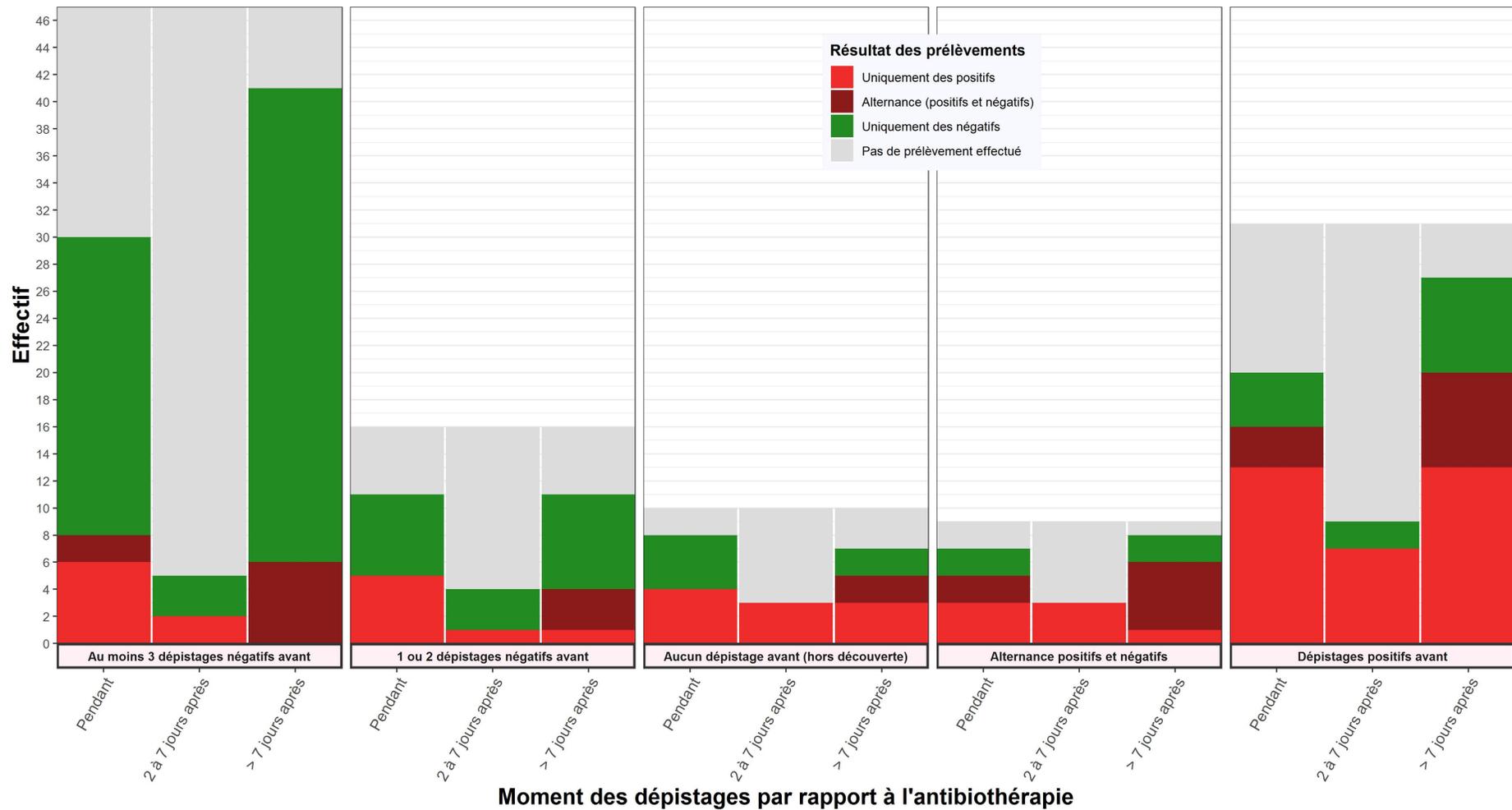


Figure II. 4. Résultats des dépistages pendant et après l'antibiothérapie sélectionnante selon les dépistages effectués avant l'antibiothérapie

Chez les 16 patients qui n'avaient eu qu'un ou deux prélèvements négatifs avant l'antibiothérapie, 11 patients ont ensuite eu des dépistages pendant et après l'antibiothérapie qui étaient négatifs respectivement dans 55 % et 64 % des cas.

Par contre, chez les 31 patients ayant eu des prélèvements positifs avant l'antibiothérapie, la tendance était différente, avec moins de prélèvements négatifs que de positifs, pendant et après l'antibiothérapie, respectivement 20 % et 27 % de taux de prélèvements négatifs. La tendance était globalement identique quand les patients présentaient une alternance de prélèvements positifs et négatifs avant l'antibiothérapie (respectivement 29 % et 25 %).

Peu de patients ont eu un dépistage 2 à 7 jours après l'antibiothérapie, 21 % seulement (24 patients).

Parmi ces 113 patients ayant reçu des antibiotiques sélectionnants, 6 patients répondaient aux critères de négativation du CCLIN Est mais n'avaient pas été identifiés comme éligibles. Cependant, parmi eux, 3 patients avaient eu des prélèvements positifs avant ou pendant l'antibiothérapie dont 1 patient avait par la suite présenté 1 frottis rectal positif entre des prélèvements négatifs.

La médiane du délai entre le prélèvement de découverte et le premier prélèvement négatif du triple dépistage (sans positif après) était différente selon l'existence d'une antibiothérapie sélectionnante ou pas : elle était de 1,6 mois pour les patients n'ayant jamais reçu d'antibiotiques sélectionnants et de 3,8 mois pour les patients en ayant reçus.

3. Hospitalisations

Après la découverte du portage d'ERG, la médiane de la durée de séjour était de 9 jours. Par la suite, 209 patients ont été réhospitalisés dans notre établissement (69 % de la cohorte), avec une médiane de 25 jours d'hospitalisations cumulés dans différents services (tableau II.2).

Tous patients confondus et en prenant en compte le séjour durant lequel le portage a été découvert, nous avons dénombré 11 359 séjours hospitaliers (exclusion des soins de longue durée), dont 91 passages aux urgences sans hospitalisation. En excluant les séjours ambulatoires (dont hospitalisations de jour et séances de dialyse), il était dénombré 1 362 séjours dont 448 avec au moins un changement d'unités (et 360 changements de services, un service d'une même spécialité pouvant être organisé en plusieurs unités). En moyenne, il y avait 5 réadmissions par patient (médiane de 3), dont 2 réadmissions en moyenne dans les 3 mois après la découverte. En excluant également les passages aux urgences, il y a eu 1 272 séjours dont 332 avec un ou des changements d'unités (241 avec changements de services), soit 26 % des séjours. La durée moyenne d'un séjour était de 17 jours (médiane de 6 jours). La durée moyenne de prise en charge dans une unité était de 12 jours (médiane de 4 jours). En moyenne, 11 patients connus porteurs d'ERG, avec des prélèvements

positifs ou négatifs, étaient présents chaque jour dans notre établissement durant la période de suivi.

Le service le plus occupé par des patients porteurs d'ERG durant les 10 ans de suivi, était le service de néphrologie avec 5 240 patients-jours. En 2009, puis de juin 2012 à juin 2014, a été mise en place une unité dédiée aux patients porteurs d'ERG et d'EPC (entérobactéries productrices de carbapénèmases) excréteurs, c'est à dire ayant des prélèvements positifs (unité dédiée de 7 à 9 lits de soins conventionnels donc hors soins intensifs, de réanimation, palliatifs ou pédiatriques). Cinquante-sept patients de notre cohorte (19 %) y ont été hospitalisés au moins une fois et représentaient 4 235 patients-jours. A partir de juillet 2014, l'unité dédiée a été remplacée par un secteur de regroupement (3 lits dédiés et équipe soignante dédiée au sein du service des maladies infectieuses), 10 patients y ont été pris en charge durant la période de suivi.

La figure II.5 représente les principaux mouvements des patients (hors séjours ambulatoires).

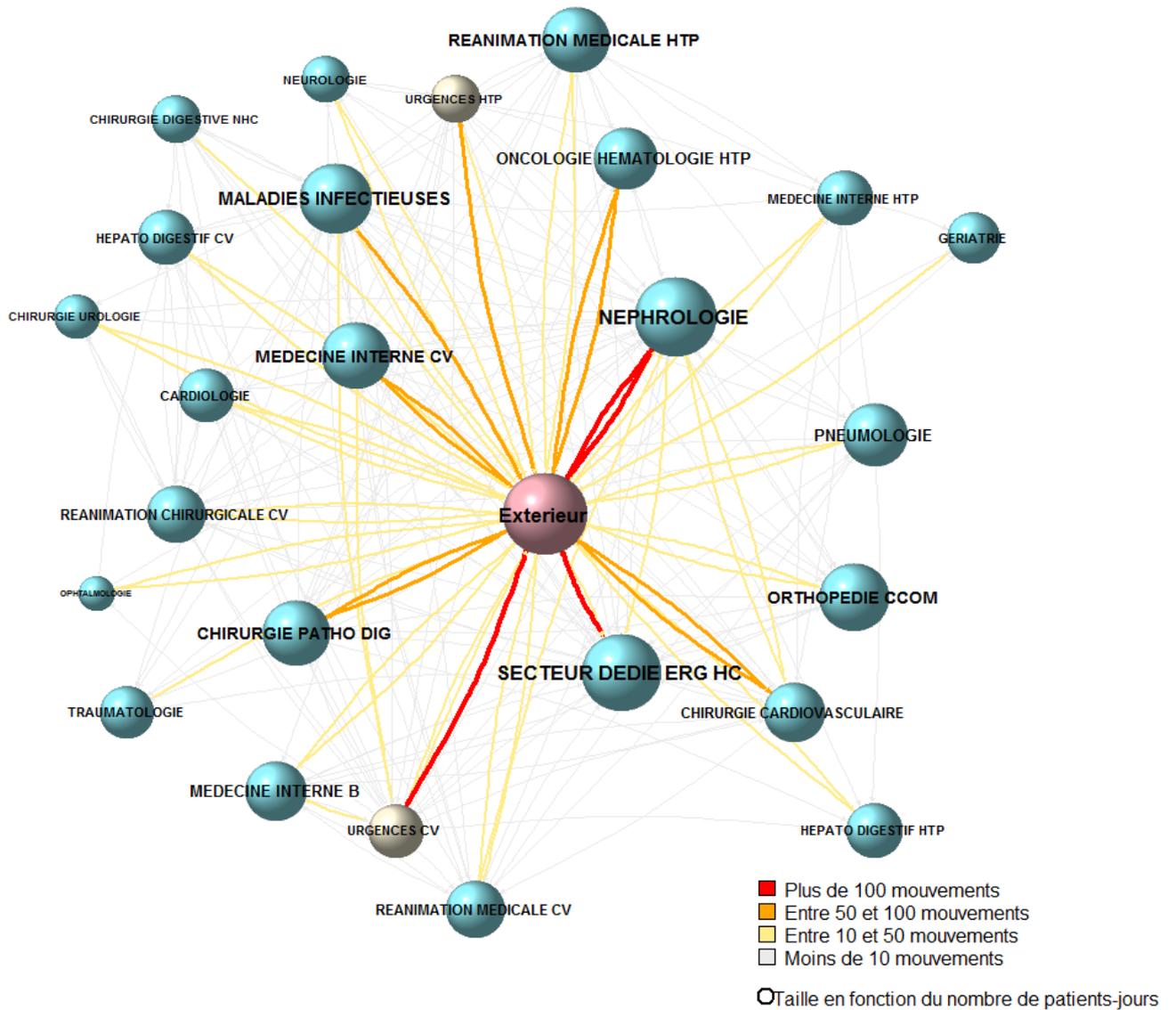


Figure II. 5. Principaux mouvements des patients porteurs d'ERG entre les services de notre établissement et avec l'extérieur, de 2007 à 2016

IV. Discussion

Les 10 ans de suivi des 304 patients majeurs découverts porteurs d'ERG dans notre établissement nous ont fourni des données intéressantes sur l'épidémiologie de ce micro-organisme. Concernant la répartition des souches vis-à-vis du type de résistance (VanA et VanB), sur la période de 2007 à 2016, elle était approximativement similaire aux données nationales et européennes, avec 70 % d'ERG VanA selon nos données, contre 80 % en Europe selon le SENTRY *Antimicrobial Surveillance Program* (uniquement sur des prélèvements cliniques de 1997 à 2016)³, 72 % selon Santé publique France (période de 2001 à 2015)¹² et 67 % selon les données de l'année 2018 du CNR⁴. Néanmoins, la recherche des gènes *vanB* par PCR n'a pas été réalisées pendant 8 mois dans notre établissement, du fait de l'augmentation considérable du nombre de cas *vanA* et de la difficulté de devoir réaliser les deux recherches avec la technique de biologie moléculaire de l'époque. Des données plus récentes, allant de 2017 à octobre 2019, non analysées dans cette étude, montrent que sur les 8 premiers mois de l'année 2017, nous avons relevé dans notre établissement, 4 VanA et 2 VanB. En septembre 2017, une épidémie a vu le jour et est toujours en cours, avec un taux de 80 % de VanA sur le dernier trimestre 2017 (19 VanA et 5 VanB) et 75 % en 2018 et 2019.

Concernant la pathogénicité des ERG, une large majorité des patients porteurs ont été découverts grâce à la surveillance active par dépistage des sites de colonisation (rectal le plus fréquemment, stomie ou selles). En effet, seulement 7 % ont présenté un prélèvement clinique positif à ERG. Ce chiffre est en accord avec les données de Santé publique France¹². Ce résultat montre bien que la surveillance passive (surveillance des infections) n'est pas suffisante. Néanmoins, la surveillance active doit être mise en place de manière réfléchie et doit cibler les patients et/ou les services à risque, comme le préconise le Haut Conseil de la santé publique¹⁹. La part des dépistages systématiques sur l'ensemble des dépistages étant relativement faible (23 %) et au vu du nombre important de dépistages qui étaient effectués, notamment en réanimation (systématiquement pour tous les patients, à l'admission et 1 fois par semaine durant leur séjour en réanimation), il a été décidé, depuis 2015, dans notre établissement de ne maintenir que le dépistage d'admission pour les réanimations. Les patients ciblés par le dépistage sont actuellement, les patients contacts, les patients en hémodialyse chronique et les patients ayant eu des soins à l'étranger dans l'année (ou vivant à l'étranger).

L'information d'une hospitalisation ou d'un séjour à l'étranger est souvent perdue quand le recueil se fait rétrospectivement. Dans notre étude, cette information était inconnue dans plus de 70 % des cas. Les données de 2018 du CNR indiquaient 15,4 % de souches importées de l'étranger. Malgré la perte d'informations, nos données indiquent tout de même

que quasiment 10 % des patients porteurs avaient un lien avec un pays étranger. Les recommandations en vigueur datant de 2013, indiquent clairement la nécessité de dépister les patients ayant eu dans les 12 derniers mois, une hospitalisation de plus de 24 heures à l'étranger quel que soit le secteur, ou une prise en charge dans une filière de soins spécifiques (dialyse) à l'étranger¹⁹. Dans notre cohorte sur les 29 patients ayant eu un lien avec l'étranger, 11 n'avaient pas été dépistés à l'admission. Une sensibilisation des prescripteurs serait encore nécessaire, notamment pour le cas des patients suivis ou habitant dans un pays frontalier de la France.

Sur le long terme, le suivi des dépistages des patients après la découverte du portage d'ERG est complexe car les patients ne sont pas systématiquement réhospitalisés ; quand ils le sont, les dépistages ne sont pas systématiquement effectués malgré les recommandations ; et il n'est pas demandé d'effectuer des dépistages quand le patient est à domicile. Néanmoins, 88 % des patients de notre cohorte ont bénéficié de plusieurs dépistages. Sur les 304 patients, 54 % ont obtenu au moins 3 dépistages négatifs sans autre dépistage positif par la suite. Le délai médian entre la découverte et le 1^{er} négatif était de 3,8 mois si les patients avaient reçu des antibiotiques sélectionnant les ERG, et de 1,6 mois en l'absence d'antibiothérapie sélectionnante. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature²⁹⁻³¹. Le triple dépistage est souvent pris comme référence pour déterminer la « clairance » du portage. Or des études ont montré qu'il était possible d'avoir à nouveau des dépistages positifs après ces 3 dépistages négatifs^{29,30,32-35}. Cela arrivait dans moins de 10 % des cas, comme l'indiquait également nos données (7,6 % de « récurrence »). Une étude montrait que la même souche que celle de découverte, pouvait être retrouvée après ce triple dépistage négatif, pour 2 de leur 5 « récurrences » mais, dans les autres études, la comparaison des souches n'était pas effectuée³². Par conséquent, il n'est possible de savoir si les patients étaient toujours porteurs de la même souche malgré un triple dépistage négatif ou s'ils ont été recontaminés. Les critères de négativation proposés par le CCLIN Est semblent être fiables¹⁸, d'autant plus s'ils sont appliqués à des patients ayant au préalable 3 dépistages négatifs avant l'antibiothérapie et un dépistage négatif pendant l'antibiothérapie. Une étude plus poussée est en cours sur ces critères de négativation et notamment sur les antibiotiques à prendre en compte. Au-delà de ces critères, nos données ont montré qu'il serait raisonnable d'élargir les possibilités de levée des mesures, en prenant par exemple, comme base de discussion, les critères proposés par le CDC, à savoir réaliser le triple dépistage uniquement après 6 ou 12 mois sans hospitalisation, antibiothérapie et dispositif médical invasif²⁴.

Cette description de cohorte de patients porteurs d'ERG sur plusieurs années montre l'importance du suivi de ces patients afin de mieux comprendre l'histoire naturelle des ERG et de pouvoir adapter les mesures de lutte mises en place.

V. Bibliographie de la deuxième partie

1. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet*. 1988;1(8575-6):57-58.
2. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med*. 1988;319(3):157-161.
3. Pfaller MA, Cormican M, Flamm RK, Mendes RE, Jones RN. Temporal and Geographic Variation in Antimicrobial Susceptibility and Resistance Patterns of Enterococci: Results From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(S1):S54-S62.
4. *Bilans d'activité 2018*. CNR résistance aux antibiotiques; 2019:116.
5. Data from the ECDC Surveillance Atlas - Antimicrobial resistance. *European Centre for Disease Prevention and Control* <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> [accessed 2019-10-20 12:59:13].
6. Faron ML, Ledebouer NA, Buchan BW. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant *Enterococcus* in the health care setting. *J Clin Microbiol*. 2016;54(10):2436-2447.
7. French GL. Enterococci and vancomycin resistance. *Clin Infect Dis*. 1998;27(S1):S75-S83.
8. García-Solache M, Rice LB. The enterococcus: a model of adaptability to its environment. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):e00058-18.
9. Heikens E, Bonten MJM, Willems RJL. Enterococcal surface protein Esp is important for biofilm formation of *Enterococcus faecium* E1162. *J Bacteriol*. 2007;189(22):8233-8240.
10. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16(10):577-581.
11. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(4):731-742.
12. Subiros M, C B, Venier AG, Colomb-Cotin M, Soing-Altrach S, Ponties V. Entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé en France : données épidémiologiques du signalement des infections nosocomiales, juillet 2001-juin 2015. *Bull Epidémiol Hebd*. 2015;24-25:419-27.
13. *Lettre du signalement - Février 2019*. Santé publique France; 2019:10.
14. Lesens O, Mihaila L, Robin F, et al. Outbreak of Colonization and Infection With Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in a French University Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(9):984-986.
15. Lucet J-C, Armand-Lefevre L, Laurichesse J-J, et al. Rapid control of an outbreak of vancomycin-resistant enterococci in a French university hospital. *J Hosp Infect*. 2007;67(1):42-48.
16. Ministère de la santé et des solidarités - Direction générales de la santé. Avis du comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins relatif à la maîtrise de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides dans les établissements de santé français adopté le 6 octobre 2005.
17. Prévention de l'émergence des épidémies d'entérocoques résistants à la Vancomycine dans les établissements de santé. Fiche technique opérationnelle. October 2006.

18. Hénard S, Jouzeau N, Simon L, Rabaud C. *Prise en charge d'une épidémie à ERG (entérocoque résistant aux glycopeptides)*. CCLIN Est; 2008:88.
19. Haut Conseil de la santé publique. *Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRe)*. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013:79.
20. Boyce JM, Laughman JA, Ader MH, Wagner PT, Parker AE, Arbogast JW. Impact of an automated hand hygiene monitoring system and additional promotional activities on hand hygiene performance rates and healthcare-associated infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(7):741-747.
21. Dufour JC, Reynier P, Boudjema S, Soto Aladro A, Giorgi R, Brouqui P. Evaluation of hand hygiene compliance and associated factors with a radio-frequency-identification-based real-time continuous automated monitoring system. *J Hosp Infect*. 2017;95(4):344-351.
22. Kurup A, Chlebicki MP, Ling ML, et al. Control of a hospital-wide vancomycin-resistant Enterococci outbreak. *Am J Infect Control*. 2008;36(3):206-211.
23. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control*. 1995;23(2):87-94.
24. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007;35(10, S2):S65-S164.
25. Banach DB, Bearman G, Barnden M, et al. Duration of Contact Precautions for Acute-Care Settings. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(2):127-144.
26. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med*. 2000;342(10):710-721.
27. Haut Conseil de la santé publique. *Rapport relatif à la maîtrise de l'émergence et de la diffusion des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) dans les établissements de santé français*. Paris: Haut Conseil de la santé publique; 2010:19.
28. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.; 2019.
29. Ghosh A, Jiao L, Al-Mutawa F, O'Neill C, Mertz D. Value of an active surveillance policy to document clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci amongst inpatients with prolonged admissions. *J Hosp Infect*. 2014;88(4):230-233.
30. Henard S, Lozniewski A, Aissa N, Jouzeau N, Rabaud C. Evaluation of the duration of vanA vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* carriage and clearance during a large-scale outbreak in a region of eastern France. *Am J Infect Control*. 2011;39(2):169-171.
31. Karki S, Houston L, Land G, et al. Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1:31.
32. Baden LR, Thiemke W, Skolnik A, et al. Prolonged colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in long-term care patients and the significance of "clearance." *Clin Infect Dis*. 2001;33(10):1654-1660.
33. Patel R, Allen SL, Manahan JM, et al. Natural history of vancomycin-resistant enterococcal colonization in liver and kidney transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001;7(1):27-31.

34. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Farr BM. Duration of colonization with vancomycin-resistant Enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23(4):207-211.
35. Mascini EM, Jalink KP, Kamp-Hopmans TEM, et al. Acquisition and Duration of Vancomycin-Resistant Enterococcal Carriage in Relation to Strain Type. *J Clin Microbiol.* 2003;41(12):5377-5383.

TROISIÈME PARTIE

Simulations de la transmission des entérocoques résistants aux glycopeptides entre trois unités de soins d'un service de médecine par un modèle basé sur les agents

I. Introduction

Les entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) sont un bon exemple de l'émergence des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques et de leur habilité à diffuser, notamment en milieu hospitalier. Pour limiter leur transmission, des mesures dites barrières doivent être mises en place. En France, le Haut Conseil de la santé publique propose différents niveaux de mesures barrières¹ : les précautions standard (PS), à appliquer pour tous les patients quel que soit leur statut infectieux ; les précautions complémentaires contact (PCC), pour des patients ciblés, porteurs ou à risque d'être porteurs d'ERG ; les mesures spécifiques aux bactéries hautement résistantes aux antibiotiques émergentes, dont font partie les ERG, qui incluent la prise en charge des patients porteurs par du personnel dédié. Plus le niveau de ces mesures croît, plus elles sont difficiles à mettre en œuvre car elles amènent à une augmentation du stress des patients, du temps soignants, des coûts bruts et à une réorganisation des services²⁻⁴.

En pratique, trois possibilités s'offrent aux services de soins : la prise en charge en PCC des patients porteurs ou de l'ensemble des patients (selon les possibilités du service) ; le regroupement géographique des patients porteurs et le regroupement de leurs soins au maximum, sans pouvoir y affecter une équipe soignante dédiée ; ou la réorganisation complète du service en créant une zone (locaux techniques inclus) où les patients porteurs sont pris en charge par une équipe soignante qui leur est dédiée. Une autre stratégie est de créer une unité de soins à part entière, dédiée aux patients porteurs, avec du personnel dédié. Dédier des locaux et du personnel aux patients porteurs est la stratégie qui va consommer le plus de temps agent et de ressources. Il est donc intéressant de réussir à évaluer l'impact de ces différentes mesures sur la diffusion des ERG à l'hôpital.

Les méthodes classiques d'évaluation de l'efficacité des mesures barrières « en conditions réelles » sont difficiles à mettre en œuvre. Tester différents scénarios est peu réalisable, et démontrer l'effet propre des mesures barrières est complexe car elles peuvent rarement être étudiées séparément et certains paramètres ne sont pas maîtrisables, comme le comportement des soignants ou le rôle de l'environnement. Pour parer à ces difficultés, il est possible de faire cette évaluation *in silico*.

Avec l'évolution des outils informatiques, l'utilisation des modèles basés sur les agents, ou ABM (*agent-based models*), s'est largement développée^{5,6}. Ces modèles permettent la modélisation de phénomènes complexes telle que la diffusion d'agents transmissibles dans les services de soins. Ils sont bien adaptés pour évaluer les mesures de prévention et de contrôle des infections (PCI) qui peuvent y être appliquées⁷⁻¹⁶. Concernant les ERG, ces mesures ont principalement été étudiées dans le cadre d'un service unique de réanimation⁸⁻

¹⁰. Notre travail a pour objectif de simuler, à l'aide d'un ABM, la transmission des ERG au sein et entre trois unités de soins hospitalières (2 unités de soins conventionnels et 1 unité de soins intensifs), selon les différentes mesures barrières : PS, PCC, regroupement géographique et unité dédiée.

II. Matériel et méthodes

Ce travail s'est appuyé sur un ABM. Il a été construit sur le schéma d'un service de court séjour de médecine, composé de 2 unités de soins conventionnels et d'1 unité de soins intensifs. Dans l'un des scénarios, a été ajoutée une unité dédiée (unité de soins conventionnels, avec une équipe soignante dédiée, dans laquelle sont pris en charge les patients porteurs d'ERG, sauf ceux des soins intensifs). Le modèle a été élaboré pour simuler la transmission des ERG de patient à patient, uniquement par les mains du personnel qui se contaminent lors de soins à un patient porteur d'ERG et excréteur (i.e. présentant des prélèvements positifs). Cinq catégories de personnels ont été pris en compte : les infirmiers (IDE), les aides-soignants (AS), les soignants paramédicaux en poste de jour (uniquement pour l'unité dédiée, en poste de 11h à 19h, IDE ou AS), les internes de médecine et les médecins séniors.

Ce modèle est un système à événements discrets. Chaque « saut » du compteur de temps (ou pas de temps) représentait une période de 15 minutes. Les simulations ont été effectuées sur 1 an.

La description détaillée du modèle et des paramètres figure en annexes. Elle respecte le protocole ODD (*Overview, Design concepts, Details*) conçu pour décrire de manière structurée les ABM^{5,17,18}.

A. Scénarios expérimentés

Plusieurs scénarios ont été testés correspondant à différentes mesures barrières qui peuvent être mises en place afin de maîtriser la diffusion des ERG :

- Précautions standard (PS) : les mesures de PCI étaient les mêmes quel que soit le statut infectieux du patient. Dans notre modèle, les PS étaient représentées par l'hygiène des mains des soignants avant et après un soin donné au patient. Nous avons effectué différentes expérimentations selon le taux de compliance à l'hygiène des mains. La notation utilisée a été, pour un taux de compliance égal à x % : « PS x HM ». Dans tous les scénarios, ces PS ont été appliquées avec différents taux de compliance.
- Précautions complémentaires contact (PCC) : dans notre modèle, les PCC ont été mises en place uniquement pour les patients connus porteurs d'ERG. Elles étaient représentées par une augmentation, par rapport aux PS, du taux de compliance à l'hygiène des mains des soignants, avant et après un soin donné aux patients porteurs d'ERG. La notation utilisée pour une compliance à x % pour les patients non

porteurs (en PS) et à $y\%$ pour les patients porteurs (en PCC) a été :
« PS x HM + PCC y HM ».

- Regroupement : les patients connus porteurs d'ERG excréteurs (patients éligibles) étaient regroupés dans une même unité (une des deux unités conventionnelles). Cette unité continuait à prendre en charge des patients non porteurs et le personnel pouvait être partagé entre les patients porteurs et non porteurs. Des patients porteurs d'ERG excréteurs pouvaient encore être pris en charge en soins intensifs. Différents seuils du nombre de patients éligibles pour la mise en place et l'arrêt du regroupement ont été testés.
- Unité dédiée : les patients connus porteurs d'ERG excréteurs (patients éligibles) étaient pris en charge dans une unité de soins qui leur était dédiée, avec du personnel médical et paramédical dédié. Des patients porteurs d'ERG excréteurs pouvaient encore être pris en charge en soins intensifs. Différents seuils du nombre de patients éligibles pour la mise en place et l'arrêt de l'unité dédiée ont été testés.

Les combinaisons des différents scénarios étaient :

- PS seules : PS 40 HM, PS 50 HM, PS 60 HM, PS 70 HM et PS 80 HM
- PS + PCC : PS 40 HM + PCC 70 HM, PS 40 HM + PCC 80 HM, PS 50 HM+PCC 70 HM et PS 50 HM + PCC 80 HM
- PS +/- PCC + regroupement : seuils d'ouverture et de fermeture à 1, 5 et 10 cas couplés à PS 40 HM, PS 50 HM et PS 40 HM + PCC 70 HM. Un seuil d'ouverture à 10 cas sans seuil de fermeture a également été testé.
- PS +/- PCC + unité dédiée : seuils à 1, 5 et 10 cas couplés à PS 40 HM, PS 50 HM et PS 40 HM + PCC 70 HM. Un seuil d'ouverture à 10 cas sans seuil de fermeture a également été testé.

Un patient porteur d'ERG excréteur hospitalisé a été introduit dans le modèle à t_0 . Les patients porteurs d'ERG pouvant devenir non contagieux (durée d'excrétion moyenne de 6,7 mois), un 2^{ème} patient porteur d'ERG excréteur hospitalisé a été introduit dans le modèle à 6 mois, afin de s'assurer que le modèle ne s'arrêtait pas.

Ces 2 cas introduits ont été comptés dans le nombre de cas porteurs à la fin des simulations. Chaque scénario a été simulé 50 fois.

B. Implémentation et vérification

Le modèle a été construit avec le logiciel NetLogo¹⁹ version 6.1.1, qui est une plateforme de programmation conçue pour effectuer de la modélisation multi-agents. A chaque étape, le code informatique mettant en œuvre le modèle a été testé pour déceler les erreurs de programmation et s'assurer que le modèle fonctionne comme indiqué dans la description.

C. Analyses des données de sortie

Le critère d'évaluation principal était le nombre cumulé de cas porteurs d'ERG à la fin des simulations. Les données de sortie ont été importées et analysées dans le logiciel R²⁰ version 3.5.3. Les résultats ont été représentés graphiquement par des boîtes à moustache, la valeur centrale étant la médiane et les bords étant les 1^{er} et 3^{ème} quartiles (Q1 et Q3). Les extrémités des moustaches correspondent au maximum à 1,5 fois l'espace interquartile (distance entre Q1 et Q3). Le rétrécissement autour de la médiane permet de visualiser un intervalle de confiance (IC) à 95 % autour de la médiane. Il est calculé avec la formule suivante : avec N , la taille de l'échantillon, $médiane \pm 1,58 \times (Q3 - Q1) / \sqrt{N}$.

D. Vérification des données de sortie

La correspondance entre les données de sortie issues des simulations et des données réelles observées depuis 2008 dans un service de médecine de notre hôpital a été effectuée graphiquement.

E. Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été effectuées sur des paramètres dont les valeurs n'étaient pas homogènes dans la littérature. Il s'agissait de la probabilité de transmission des ERG du soignant vers le patient lors des soins et celle du patient vers le soignant. Des simulations de différents scénarios ont été effectuées avec des probabilités, respectivement à 6 %²¹⁻²³ et à 20 %⁹.

De plus, quatre scénarios ont été modélisés en augmentant le nombre de simulations à 1000 afin d'évaluer la stabilité des résultats : PS 50 HM, PS 80 HM, PS 40 HM + PCC 70 HM et unité dédiée avec des seuils d'ouverture et de fermeture à 1 + PS 50 HM.

III. Résultats

A. Scénarios : précautions standard seules

Nous pouvons voir sur la figure III.1.a, l'impact du taux de compliance à l'hygiène des mains sur le nombre cumulé de cas porteurs d'ERG à la fin des 50 simulations d'1 an, effectuées pour chaque taux testé.

En précautions standard (PS), nous pouvons constater qu'une augmentation de 10 % du taux de compliance à l'hygiène des mains, entre 40 % et 50 %, est associée à une diminution cliniquement très importante du nombre de cas (avec une médiane à 600 [IC : 577 – 623], contre 232 [IC : 172 – 292]). A partir de 60 % de compliance, le nombre médian de nouveaux cas ne dépasse pas 20 : 17 cas [IC : 12 - 22] à 60 % et 4,5 cas [IC : 4 - 5] à 70 %. A 80 % de compliance, dans la moitié des simulations, il n'y a pas eu de cas secondaires aux 2 cas introduits dans le modèle. A ce taux de compliance, le nombre maximal de cas étaient de 9 lors des 50 simulations effectuées. Un graphique représentant uniquement les résultats avec les taux de compliance à 70 % et 80 % est disponible dans les annexes.

B. Scénarios : précautions standard et précautions complémentaires contact

La figure III.1b et c montre l'impact des PCC sur le nombre cumulé de cas porteurs d'ERG à la fin des simulations.

Pour une même compliance de base (en PS) à l'hygiène des mains, l'ajout des PCC pour les porteurs fait baisser le nombre total de cas. Néanmoins, les scénarios PS 40 HM + PCC 70 HM et PS 40 HM + PCC 80 HM, ne semblent pas donner de meilleurs résultats, voir donne de moins bons résultats que PS 50 HM pour tous les patients (médiane à 349 cas [IC : 310 - 388] pour le scénario PS 40 HM + PCC 70 HM, par rapport aux simulations avec PS 50 HM : médiane à 232 cas [IC : 172 - 292]).

De même, les scénarios PS 60 HM et PS 50 HM + PCC 80 HM, ne montrent pas de résultats différents.

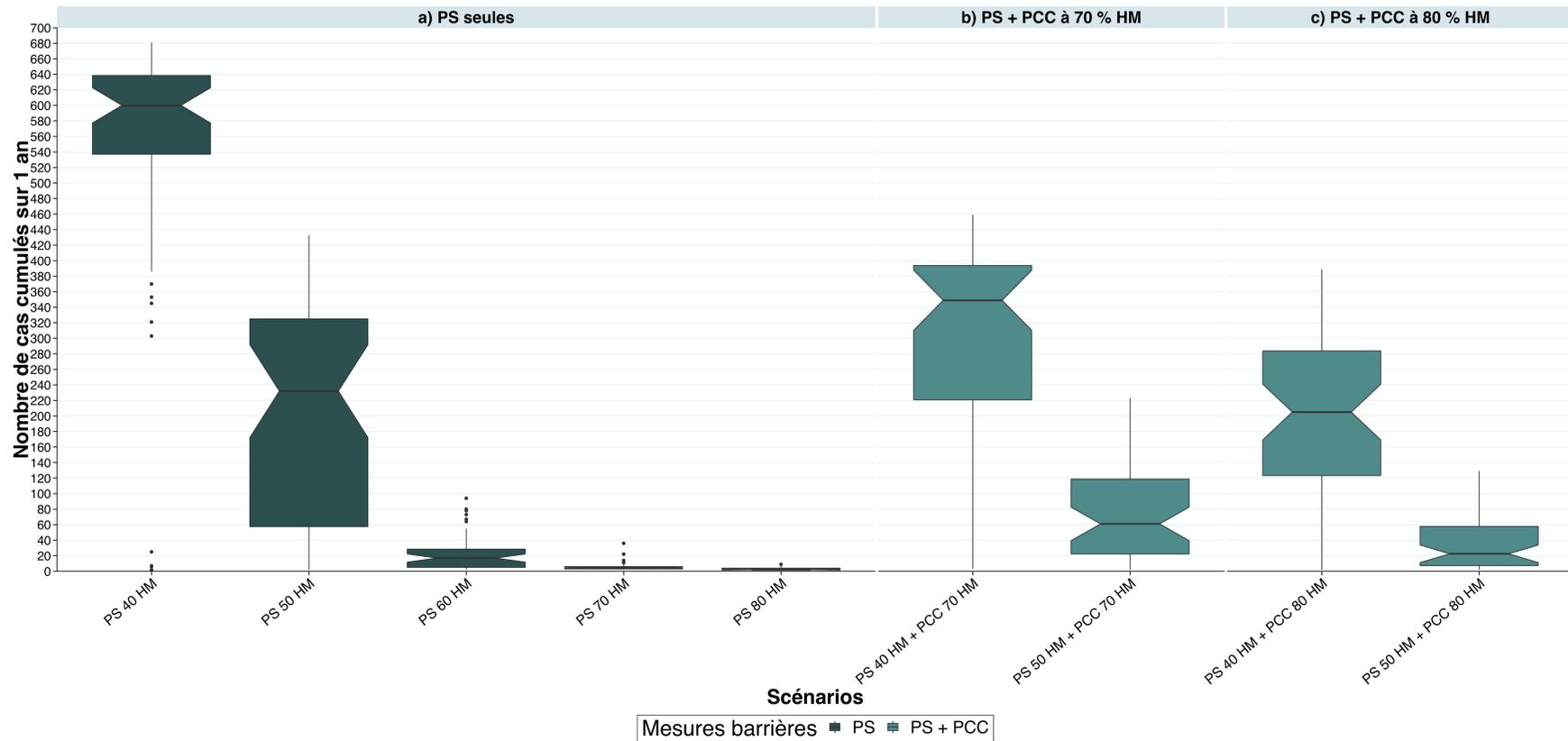


Figure III. 1. Comparaison de l'application des précautions standard seules et de l'ajout des précautions complémentaires contact pour les patients porteurs

Ce graphique illustre le nombre cumulé de patients porteurs d'ERG à la fin des 50 simulations, pour chaque scénario.

Abréviations : PS = précautions standard ; PCC = précautions complémentaires contact ; HM = taux de complianc à l'hygiène des mains

PS 40 HM + PCC 70 HM = taux de complianc à l'hygiène des mains de 40 % pour les patients pris en charge en PS et taux de complianc à l'hygiène des mains de 70 % pour les patients pris en charge en PCC

C. Scénarios : mise en place d'un regroupement

Les boîtes à moustache violettes de la figure III.2 illustrent l'effet du regroupement des patients porteurs d'ERG excréteurs (patients éligibles) dans une des deux unités conventionnelles selon le seuil du nombre de cas éligibles à partir duquel le regroupement est mis en place ou arrêté : seuils à 1 cas, 5 cas ou 10 cas. Un scénario sans seuil de fermeture a également été simulé (avec un seuil d'ouverture à 10 cas).

Nous pouvons constater que l'effet du regroupement est plus important quand le taux de compliance à l'hygiène des mains est plus faible. A 40 % de compliance de base (PS 40 HM), la mise en place du regroupement, quel que soit le seuil, fait diminuer le nombre de cas total. Un seuil à 10 cas est significativement moins efficace que les seuils à 5 ou 1 cas, sauf si le regroupement n'est jamais stoppé. Avec nos 50 simulations, quand le taux de compliance de base est de 50 % pour tous les patients (PS 50 HM), le regroupement ne montre pas son efficacité.

Quand les PCC sont ajoutées aux PS (avec 40 % de compliance de base et 70 % pour les porteurs d'ERG, i.e. PS 40 HM + PCC 70 HM), la mise en place du regroupement montre de meilleur résultat que le scénario sans regroupement, en dessous d'un seuil à 5 cas ou sans fermeture du regroupement mis en place dès 10 cas.

D. Scénarios : mise en place d'une unité dédiée

Les boîtes à moustache vertes de la figure III.2 illustrent l'effet de l'admission et du transfert des patients porteurs d'ERG excréteurs (patients éligibles) dans une unité dédiée, selon le seuil du nombre de cas éligibles à partir duquel l'unité dédiée est mis en place ou arrêtée : seuils à 1 cas, 5 cas ou 10 cas. Un scénario sans seuil de fermeture a également été simulé (avec un seuil d'ouverture à 10 cas).

L'ouverture et la fermeture de l'unité dédiée à 10 cas ne semble être efficace qu'en cas d'une compliance à l'hygiène des mains à 40 % (PS 40 HM). Par contre, dans tous les autres scénarios, l'unité dédiée permet une diminution pertinente du nombre de cas total.

De plus, la mise en place d'une unité dédiée dès 1 cas quand le taux de compliance à l'hygiène des mains est de 50 % en PS (PS 50 HM + seuils 1 cas) amène à un nombre de cas cumulé plus faible que s'il n'y a pas d'unité dédiée et une compliance de base à 60 % (PS 60 HM et pas d'unité dédiée) : médiane à 8 [6 – 10] contre médiane à 17 [12 - 22]. Une figure illustrant ce résultat est disponible dans les annexes.

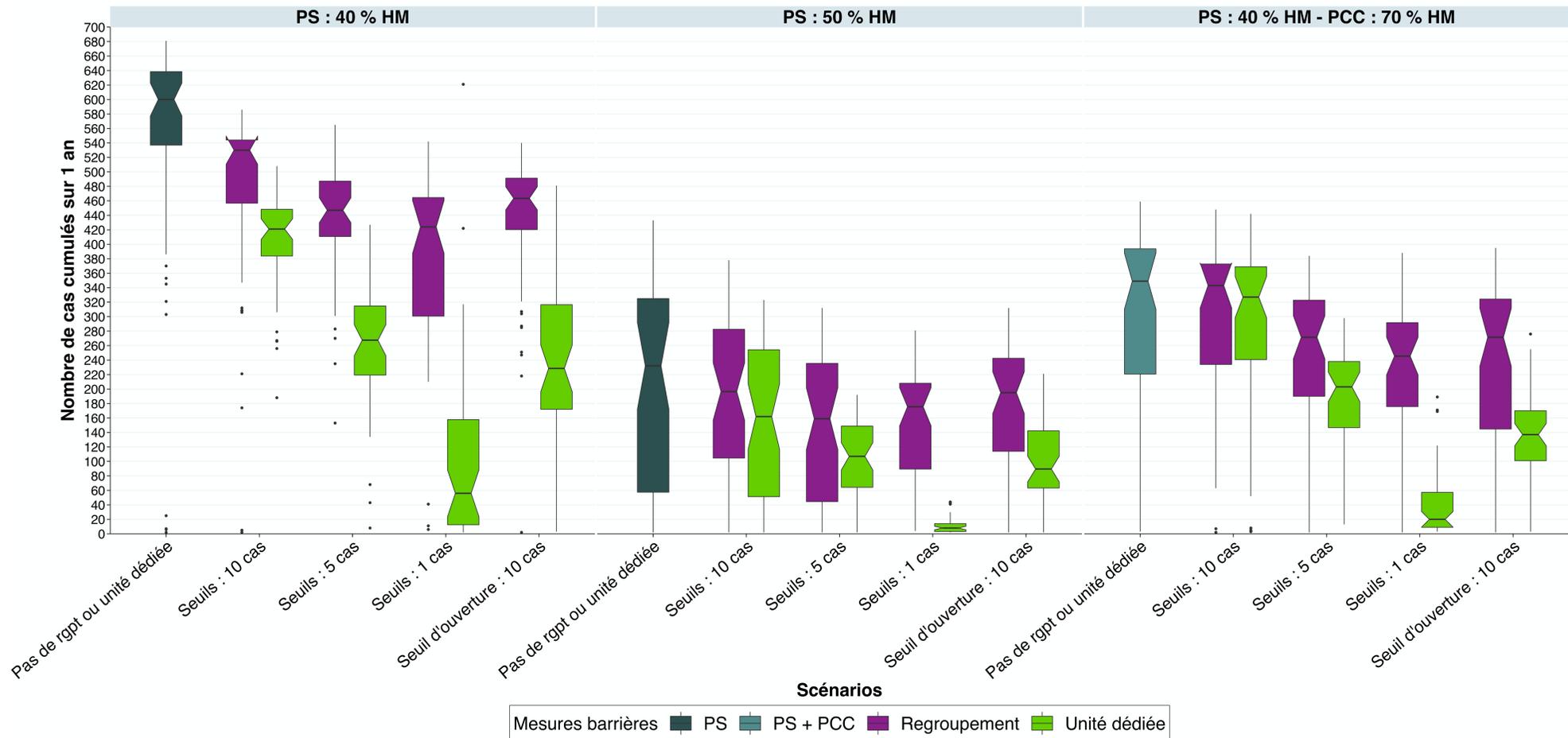


Figure III. 2. Nombre cumulé de cas porteurs d'ERG selon les différentes mesures barrières

Abréviations : PS = précautions standard ; HM = compliance à l'hygiène des mains ; rgpt = regroupement ; seuils = seuil pour l'ouverture et la fermeture du regroupement ou de l'unité dédiée selon le scénario ; seuil d'ouverture = seuils d'ouverture du regroupement ou de l'unité dédiée selon le scénario, sans fermeture

E. Vérifications des données et analyses de sensibilité

La figure 3 montre le nombre de cas cumulés chaque jour selon un scénario simulé (PS 40 HM + PCC 70 HM), et selon des données réelles observées en 2011, 2014, 2018 et 2019 (jusqu'au 30/09/2019) dans 3 unités d'un service de médecine. La ligne en pointillés verticale grise correspond à la mise en place d'un regroupement des patients porteurs d'ERG, en 2019, au sein d'une des unités de soins du service observé, dans un contexte épidémique.

Nous pouvons constater que le nombre de cas cumulés observés est variable selon les années comme le montrent également nos simulations. Les résultats de nos simulations semblent cohérents par rapport aux données observées.

Les analyses de sensibilité montrent que le nombre total de cas est sensible aux probabilités de transmission. L'effet des différentes mesures barrières les unes par rapport aux autres est respectivement diminué mais il est identique quel que soit les probabilités de transmission. La représentation graphique est disponible dans les annexes.

L'augmentation du nombre de simulations pour un même scénario ne modifie pas nos résultats comme le montre la figure III.4 et la figure en annexes.

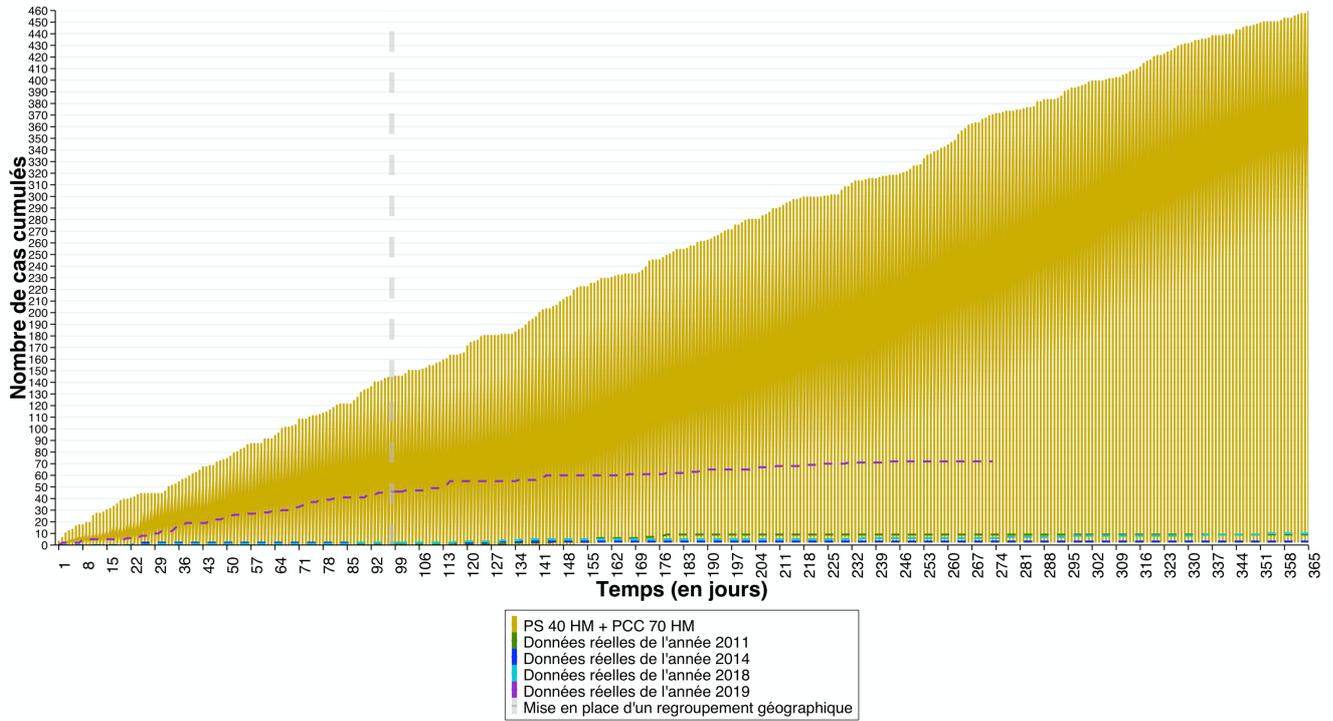


Figure III. 3. Nombre cumulé de porteurs d'ERG quotidiennement selon des données simulées et des données observées

En jaune : scénario « PS 40 HM + PCC 70 HM » = 40 % de complianc e à l'hygiène des mains pour les patients non porteurs et 70 % de complianc e pour les patients porteurs (50 simulations)

Trait pointillé gris vertical : mise en place d'un regroupement dans une unité du service observé dans un contexte d'épidémie à ERG.

Trait pointillé violet : année observée 2019 (jusqu'au 30/09/2019).

Les autres courbes en pointillé correspondent aux autres années observées

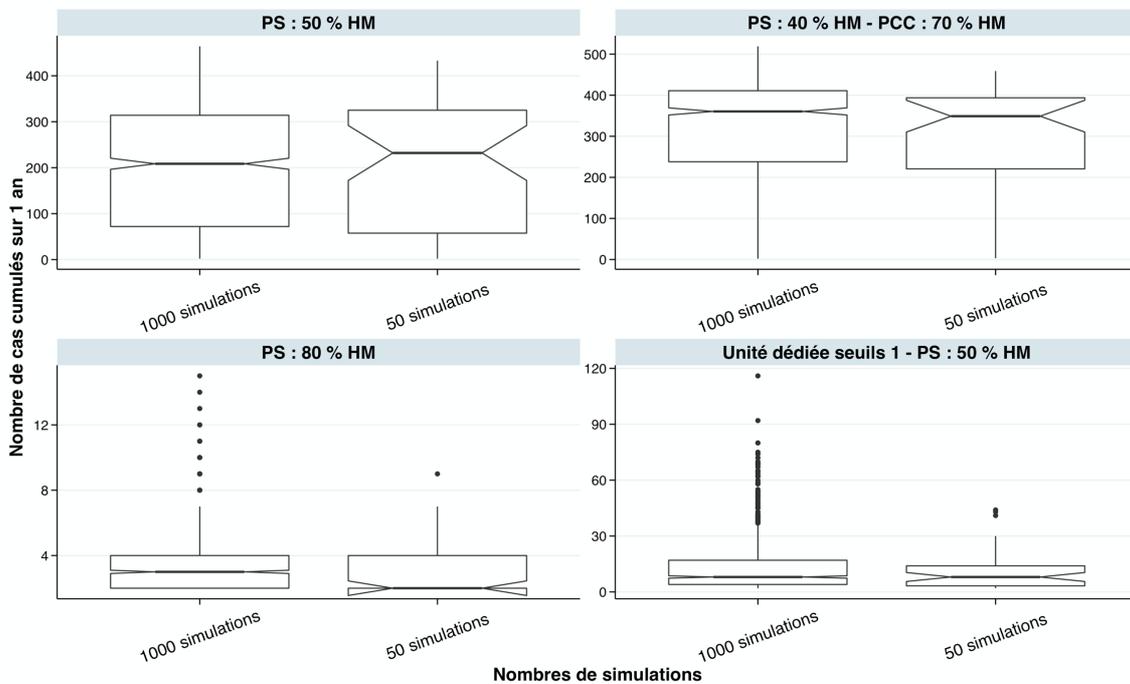


Figure III. 4. Comparaison des résultats de 4 scénarios selon le nombre de simulations effectuées
 Abréviations : PS = précautions standard ; HM = taux de complianc e à l'hygiène des mains ; PCC = précautions complémentaires contact ; unité dédiée seuil 1 = ouverture et fermeture de l'unité dédiée au seuil de 1 patient porteur d'ERG excréteur

IV. Discussion

Notre étude a été conçue pour simuler la transmission des ERG au sein et entre 3 unités de soins hospitalières selon différentes mesures de PCI mises en place : précautions standard, précautions complémentaires contact, regroupement géographique des patients porteurs d'ERG et création d'une unité dédiée.

Notre ABM a permis de confirmer l'importance de la compliance à l'hygiène des mains pour tous les patients quel que soit leur statut infectieux, c'est-à-dire dans le cadre du respect des précautions standard. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature^{10,12,21,22,24,25}. Dans notre modèle à 50 répétitions, un taux de compliance de 80 % permet, dans la moitié de nos simulations, de ne pas avoir de cas secondaires (dans 44 % des cas ; dans le modèle à 1000 simulations). Ce scénario a été le plus efficace de toutes nos expérimentations. Mais notre expérience de terrain nous indique que ce taux de compliance n'est actuellement pas atteint dans la plupart des services. Un taux plus réaliste mais toutefois encore élevé, celui à 60 % de compliance à l'hygiène des mains, montre des résultats intéressants, avec une médiane du nombre cumulé de cas à 1 an de 17 patients porteurs d'ERG sur l'ensemble des 3 unités de soins (43 lits). Ce résultat confirme celui de l'ABM de Triola et Holzman, en 2003, qui montraient que ce taux suffisait à éviter une épidémie ou à la maintenir à un bas niveau dans un service de réanimation¹². Cependant, les taux de compliance les plus souvent retrouvés dépassent rarement les 50 %^{9,21,22,25-31}. A ce niveau, la situation ne semble pas maîtrisée, en particulier quand le taux est de 40 %. Dans cette situation, le nombre de cas retrouvés dans nos simulations est très important (plus de 540 cas dans 75 % des simulations). Dans leur modèle déterministe, en 1999, Austin et son équipe démontraient qu'une compliance de plus de 50 % était nécessaire pour contrôler la diffusion des ERG dans un service de réanimation²¹. Dans notre modèle, une diminution importante du nombre de cas est mise en avant entre une observance à 40 % et une observance à 60 %, ce qui est cohérent avec les résultats de la littérature^{12,22,25}.

Dans notre étude, les termes « taux de compliance » ou « taux d'observance », prennent en compte le fait d'effectuer une hygiène des mains avant et après un soin mais tiennent compte également de son efficacité. Ces deux notions n'ont pas été différenciées par simplicité, la finalité étant, dans un cadre de transmission croisée, la contamination ou pas des mains.

Devant le faible taux de respect à l'observance de l'hygiène des mains, les recommandations françaises du Haut Conseil de la santé publique¹ préconisent l'ajout de précautions complémentaires d'hygiène de type contact (PCC). Avec des taux de compliance à l'hygiène des mains de 40 ou 50 % pour les non porteurs (en PS), et des taux plus élevés pour les patients porteurs d'ERG (en PCC), 70 % et 80 %, le nombre de cas

diminue significativement dans nos simulations. Malgré tout, une compliance de 70 % pour les patients porteurs et de 50 % pour les non porteurs, restent moins efficaces qu'une compliance de 60 % pour tous les patients, quel que soit leur statut infectieux.

La comparaison avec les données de la littérature est complexe car soit les PCC ne sont pas évaluées, soit elles ne sont pas différenciées des PS ou des autres mesures de prévention^{21,32}. De plus, dans ces articles, les PCC impliquent l'utilisation de gants pour réaliser les soins aux patients, ce qui n'est pas le cas dans notre étude, ni dans les recommandations françaises. Dans notre modèle, les PCC ont été simulées en faisant simplement augmenter le taux de compliance à l'hygiène des mains pour les patients à qui étaient appliquées ces précautions (à savoir les patients connus porteurs d'ERG). Nous avons fait ce choix car l'unique vecteur de transmission des ERG, dans notre modèle, était les mains des soignants.

Un autre moyen de limiter la diffusion des ERG est le regroupement des patients « excréteurs » au sein d'une même unité, sans équipe dédiée et hospitalisés avec des patients non porteurs. L'intérêt de ce scénario réside dans le fait que cette mesure peut être mise en place quand l'ouverture d'une unité dédiée n'est pas possible, par manque de moyens humains et/ou logistiques. Cette mesure barrière n'est pas directement mentionnée dans les recommandations françaises qui évoquent un regroupement avec du personnel dédié¹. Hotchkiss, et al. en 2005, avaient testé ce scénario qui montrait son efficacité indépendamment des autres mesures de PCI mais montraient ses limites à des taux de transmission élevés et lorsque toutes les catégories de soignants n'étaient pas dédiés aux patients regroupés⁸. Nos simulations montrent un effet modéré. Plus la compliance à l'hygiène des mains est bonne, moins l'effet du regroupement est important. De plus, nos résultats montrent que le délai de mise en place et de fermeture du regroupement influe sur l'efficacité du regroupement. Ce dernier point est cohérent avec les résultats d'Hotchkiss et al.⁸.

Un point fort de notre modèle est que nous avons pris en compte le délai entre la contamination du patient et la détection de son portage. Durant ce délai, le patient est « contagieux » mais n'est pas détecté comme porteur, les PCC ne sont donc pas appliquées lors de sa prise en charge et il n'est pas éligible au regroupement ou à l'unité dédiée. Ce qui contribue davantage à l'importance du respect universel des PS. Ce délai joue un rôle primordial dans le risque de transmission mais dans la réalité, il est incompressible : il serait, en théorie, possible de diminuer le laps de temps entre la contamination et le prélèvement de dépistage, en dépistant les patients tous les jours, ce qui est cliniquement et financièrement inconcevable. De plus, il faudrait réussir à diminuer le temps d'analyse microbiologique, qui est actuellement de 4 jours pour le rendu d'un résultat positif. Cette analyse associe la

culture et la PCR^o. Utiliser la PCR en première intention réduirait le délai, mais ceci est également financièrement discutable³³. En revanche, pour le regroupement, le délai de mise en place est modulable. Nos simulations semblent montrer qu'attendre la découverte de 10 cas porteurs d'ERG dans un service de 43 lits pour mettre en place le regroupement est un seuil cliniquement trop haut sauf si le regroupement reste en place sur le long terme (sans seuil de fermeture).

La dernière mesure barrière que nous avons testée est la création d'une unité dédiée aux patients porteurs d'ERG. Cette mesure est comparable à la quarantaine, technique de prévention connue depuis des siècles. En France, le terme de *cohorting* est parfois utilisé. Cependant, ce terme n'a pas la même signification dans les articles en langue anglo-saxonne, dans lesquels il se rapproche plus de ce que nous avons appelé regroupement, en modifiant notamment le ratio soignants – patients^{8,13,21,23,34}. L'unité dédiée est évoquée dans l'article d'Hotchkiss et al. sous le terme d'*isolation unit*. Cette mesure est rarement évaluée dans la modalisation de la transmission des ERG. Dans notre modèle, cette technique montre son efficacité mais ne permet pas systématiquement d'empêcher la diffusion des ERG, du fait certainement, de la présence hors de l'unité dédiée de patients « contagieux » non encore connus ou pris en charge en soins intensifs. Là encore, notre étude montre que le seuil à partir duquel l'unité dédiée est mise en place, est un élément important. Avec une compliance à l'hygiène des mains de 50 %, quel que soit le statut infectieux du patient, une unité dédiée dès la découverte d'un cas permet de maîtriser la diffusion des ERG. Avec des seuils d'ouverture et de fermeture de 10 cas, l'effet de l'unité dédiée est moins intéressant. Enfin la taille cette unité est un paramètre utile à prendre en compte, car elle pourrait limiter son efficacité si celle-ci est sous dimensionnée, comme le soulignent Kelling et Rohani dans leur livre sur la modélisation des maladies infectieuses⁶. Il serait intéressant dans l'avenir d'ajouter d'autres unités de soins à notre modèle ou faire varier la taille de l'unité dédiée pour évaluer ce paramètre.

Ces résultats sont à interpréter en gardant bien à l'esprit les hypothèses du modèle. Notre travail prend en compte un nombre important de paramètres. Afin de ne pas plus complexifier le modèle et afin d'interpréter plus facilement les résultats de nos différents scénarios, nous avons considéré que le seul vecteur de transmission des ERG étaient les mains des soignants. Cependant, l'environnement (surfaces ou dispositifs médicaux) est également un vecteur de transmission connu³⁵⁻³⁷. Certains auteurs ont essayé de le prendre en compte de différentes manières dans le cadre de la transmission des ERG^{10,23,34}. Le modèle déterministe de McBryde et McElwain³⁴, en 2006, montrait la persistance de

^o *Polymerase chain reaction*, technique de biologie moléculaire

l'efficacité des différentes mesures testées malgré le réservoir environnemental mais avec un effet diminué. En 2008, Wolkewitz et al.²³ ont construit un modèle stochastique montrant que l'hygiène des mains seule n'améliorait pas la situation endémique des ERG, cette mesure devait être accompagnée d'un renforcement du bionettoyage journalier. Les auteurs ont mis en avant que la contamination directe du patient par l'environnement a son importance, notamment dans des services où les patients sont mobiles, ce que n'avaient pas pris en compte McBryde et McElwain. Enfin, à l'aide d'un ABM, Barnes et al.¹⁰ en 2014, ont comparé l'effet de l'hygiène des mains et celui de la désinfection de l'environnement (bionettoyage des chambres entre 2 patients) sur la diffusion des ERG. Ils ont montré un effet plus important de l'hygiène des mains.

Par ailleurs, nous avons considéré que le taux de compliance à l'hygiène des mains était identique pour tous les soignants et avant et après le soin. Des études montrent que la compliance est plus élevée après les soins qu'avant, et qu'elle peut varier selon le type de soignants, le type de soins ou le moment de la journée^{27,29,31}. Il serait intéressant dans nos futurs modèles de prendre en compte ces paramètres.

Les probabilités de transmission des ERG lors des soins du soignant vers le patient et du patient vers le soignant sont des paramètres difficiles à estimer. Les données de la littérature sur ce sujet sont très variables, d'autant plus que ces probabilités varient selon les soins effectués et l'état clinique du patient^{10,13,21,35,38,39}. C'est pour cette raison que nous avons défini ces paramètres comme des variables aléatoires dont les distributions suivent des lois béta avec des variances importantes traduisant l'incertitude sur les paramètres. Ces paramètres sont essentiels dans ce type de modèle car ils ont une influence sur le nombre de cas générés, comme l'ont montré nos analyses de sensibilité qui sont en accord avec la littérature⁹. Ces analyses ont permis de montrer la robustesse de notre modèle car l'efficacité des mesures barrières les unes par rapport aux autres n'étaient pas influencée par la variation de ces paramètres.

Chaque simulation correspondait à une durée totale de 365 jours et nous avons effectué 50 simulations de chaque scénario. Nous n'avons pas trouvé de référence indiquant le nombre de simulations nécessaires. Notre analyse de sensibilité a montré que l'augmentation du nombre de simulations à 1000, appliquée à certains scénarios, ne modifiait pas nos résultats.

Une caractéristique intéressante des ABM est qu'ils sont spatialement explicites, ils prennent en compte la mobilité des patients et des soignants et les interactions entre les différents agents. Une méta-analyse de 2019 évoque le manque de publications concernant les modèles de transmission des agents infectieux multi-résistants qui prennent en compte la diffusion spatiale⁴⁰. Pourtant l'importance des flux de patients et des interactions soignants – patients (notamment le ratio soignants – patients), avec certains soignants pouvant être

considérés comme des *superspreaders*, a déjà été démontrée^{6,8,9,22,25}. En revanche, les transferts des patients entre différentes unités de soins n'est jamais pris en compte dans les modèles simulant l'effet des mesures de PCI sur la diffusion des ERG. Afin d'être le plus proche possible de la réalité, nous avons pris le soin de différencier, à partir des données observées, les catégories de soignants et les ratios soignants – patients selon les postes de travail. Nous avons également simulé les flux de patients entre 2 unités de soins conventionnelles et une unité de soins intensifs ayant des durées de séjours différentes. Le but étant d'évaluer l'effet de nos mesures actuelles avec un biais minimal.

Nous avons construit un ABM pour simuler la transmission des ERG dans plusieurs unités de soins selon la mise en place de mesures barrières. Notre modèle a permis de confirmer la nécessité du respect de l'hygiène des mains pour tous les patients, quel que soit leur statut infectieux. Les mesures associées telles que les PCC, le regroupement géographique et l'unité dédiée sont de bons compléments aux PS mais en théorie ils pourraient ne pas être nécessaires si les PS étaient respectées dans 80 % des cas.

V. Références de la troisième partie

1. Haut Conseil de la santé publique. *Prévention de la transmission croisée des « Bactéries Hautement Résistantes aux antibiotiques émergentes » (BHRé)*. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2013:79.
2. Stelfox HT, Bates DW, Redelmeier DA. Safety of patients isolated for infection control. *JAMA*. 2003;290(14):1899-1905.
3. Kim T, Oh PI, Simor AE. The economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22(2):99-104.
4. Reeme AE, Bowler SL, Buchan BW, et al. Use of a cohorting-unit and systematic surveillance cultures to control a *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(7):767-773.
5. Railsback SF, Grimm V. *Agent-Based and Individual-Based Modeling: A Practical Introduction*. 2nd ed. Princeton: Princeton university press; 2019.
6. Keeling MJ, Rohani P. *Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals*. 1st ed. Princeton: Princeton University Press; 2007.
7. 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(3):487-499.
8. Hotchkiss JR, Strike DG, Simonson DA, Broccard AF, Crooke PS. An agent-based and spatially explicit model of pathogen dissemination in the intensive care unit*. *Crit Care Med*. 2005;33(1):168.
9. 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(43):18420-18425.
10. 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(9):1156-1162.
11. Lee BY, Yilmaz SL, Wong KF, et al. Modeling the regional spread and control of vancomycin-resistant enterococci. *Am J Infect Control*. 2013;41(8):668-673.
12. Triola MM, Holzman RS. Agent-based simulation of nosocomial transmission in the medical intensive care unit. In: *16th IEEE Symposium Computer-Based Medical Systems, 2003. Proceedings*. New York, NY, USA: IEEE; 2003.
13. 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(2):260-265.
14. Rubin MA, Jones M, Leecaster M, et al. A simulation-based assessment of strategies to control *Clostridium difficile* transmission and infection. *PLoS One*. 2013;8(11):e80671.
15. Codella J, Safdar N, Heffernan R, Alagoz O. An agent-based simulation model for *Clostridium difficile* infection control. *Med Decis Making*. 2015;35(2):211-229.
16. 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(8):1192-1203.

17. Grimm V, Berger U, Bastiansen F, et al. A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecol Modell.* 2006;198(1-2):115-126.
18. Grimm V, Berger U, DeAngelis DL, Polhill JG, Giske J, Railsback SF. The ODD protocol: a review and first update. *Ecol Modell.* 2010;221(23):2760-2768.
19. Wilensky, U. 1999. NetLogo. [Http://Ccl.Northwestern.Edu/Netlogo/](http://Ccl.Northwestern.Edu/Netlogo/). Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University. Evanston, IL.
20. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.; 2019.
21. Austin DJ, Bonten MJ, 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 USA.* 1999;96(12):6908-6913.
22. D'Agata EMC, Horn MA, Webb GF. The impact of persistent gastrointestinal colonization on the transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis.* 2002;185(6):766-773.
23. Wolkewitz M, Dettenkofer M, Bertz H, Schumacher M, Huebner J. Environmental contamination as an important route for the transmission of the hospital pathogen VRE: modeling and prediction of classical interventions. *Infectious Diseases: Research and Treatment.* 2008;1:3-11.
24. Cooper BS, Medley GF, Scott GM. Preliminary analysis of the transmission dynamics of nosocomial infections: stochastic and management effects. *J Hosp Infect.* 1999;43(2):131-147.
25. D'Agata EMC, Webb G, Horn M. A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis.* 2005;192(11):2004-2011.
26. DalBen M de F, Teixeira Mendes E, Moura ML, et al. A Model-Based Strategy to Control the Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Simulate and Implement. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(11):1315-1322.
27. Pittet D, Mourouga P, Perneger TV. Compliance with handwashing in a teaching hospital. Infection Control Program. *Ann Intern Med.* 1999;130(2):126-130.
28. Boyce JM, Laughman JA, Ader MH, Wagner PT, Parker AE, Arbogast JW. Impact of an automated hand hygiene monitoring system and additional promotional activities on hand hygiene performance rates and healthcare-associated infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(7):741-747.
29. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, et al. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(3):283-294.
30. Dufour JC, Reynier P, Boudjema S, Soto Aladro A, Giorgi R, Brouqui P. Evaluation of hand hygiene compliance and associated factors with a radio-frequency-identification-based real-time continuous automated monitoring system. *J Hosp Infect.* 2017;95(4):344-351.
31. Eveillard M, Hitoto H, Raymond F, et al. Measurement and interpretation of hand hygiene compliance rates: importance of monitoring entire care episodes. *J Hosp Infect.* 2009;72(3):211-217.
32. Yahdi M, Abdelmageed S, Lowden J, Tannenbaum L. Vancomycin-resistant enterococci colonization-infection model: parameter impacts and outbreak risks. *J Biol Dyn.* 2012;6:645-662.

33. Babady NE, Gilhuley K, Ciancimino-Bordelon D, Tang YW. Performance Characteristics of the Cepheid Xpert vanA Assay for Rapid Identification of Patients at High Risk for Carriage of Vancomycin-Resistant Enterococci. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3659-3663.
34. McBryde ES, McElwain DLS. A mathematical model investigating the impact of an environmental reservoir on the prevalence and control of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis.* 2006;193(10):1473-1474.
35. Wolfensberger A, Clack L, Kuster SP, et al. Transfer of pathogens to and from patients, healthcare providers, and medical devices during care activity—a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(9):1093-1107.
36. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2012;10(4):266-278.
37. Rutala WA, Weber DJ. Best practices for disinfection of noncritical environmental surfaces and equipment in health care facilities: A bundle approach. *Am J Infect Control.* 2019;47:A96-A105.
38. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(10):641-652.
39. Perencevich EN, Fisman DN, Lipsitch M, Harris AD, Morris JG, Smith DL. Projected benefits of active surveillance for vancomycin-resistant enterococci in intensive care units. *Clin Infect Dis.* 2004;38(8):1108-1115.
40. Niewiadomska AM, Jayabalasingham B, Seidman JC, et al. Population-level mathematical modeling of antimicrobial resistance: a systematic review. *BMC Med.* 2019;17(1):81.

VI. Annexes de la troisième partie

Annexe 1 Protocole ODD (*Overview, Design concepts, Details*)

VUE D'ENSEMBLE

1) Objectif et schéma

L'objectif du modèle est de simuler la transmission des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) au sein et entre trois unités de soins hospitalières selon plusieurs stratégies de lutte.

Le modèle est construit sur le schéma d'un service de court séjour composé de 2 unités de soins conventionnels et d'une unité de soins intensifs, et l'ajout d'une unité dédiée dans l'un des scénarios.

2) Entités, variables d'état et échelles

Ce modèle est un système à événements discrets. Chaque « saut » du compteur de temps est appelé *tick*.

L'échelle de temps : un *tick* représente 15 minutes et chaque simulation dure 1 an.

Les différentes entités du modèle sont les suivantes :

- Les individus dont les différents types sont :
 - o **Les patients**, caractérisés par :
 - Leur durée de séjour (à chaque admission dans une unité)
 - Le fait qu'ils soient hospitalisés ou pas
 - Le nombre cumulé d'hospitalisations
 - Le fait qu'ils aient eu un lien et un soin par un soignant ou pas (pour chaque soignant)
 - Le fait qu'ils soient sous antibiotiques réputés sélectionnant les ERG ou pas
 - Le fait qu'ils soient porteurs d'un ERG ou pas
 - Le fait qu'ils soient « contagieux » (ERG excréteur) ou pas
 - Leur durée « d'excrétion » (durée pendant laquelle ils ont des prélèvements positifs et donc sont « contagieux »)
 - Leur délai de détection du portage d'ERG (délai entre leur contamination et le résultat d'analyse bactériologique)
 - Le compte de leur durée de portage (compte depuis la contamination)
 - Le fait qu'ils soient connus porteurs d'ERG ou pas (quand le résultat d'analyse bactériologique est connu)

- Le fait qu'ils répondent aux critères de mise en place des PCC, du regroupement ou de l'unité dédiée (patient porteur d'ERG excréteur connu)
 - Le fait qu'ils soient l'un des cas index non hospitalisés créés au temps zéro (non comptés dans le nombre de nouveaux cas)
- **Les infirmiers, les aides-soignants, les soignants paramédicaux de journée, les médecins séniors et les internes de médecine :**
 - Caractérisés par leur durée de travail
 - Et le fait qu'ils aient leurs mains contaminées ou pas
- Les liens entre les différents individus : liens non dirigés entre les différents soignants et les patients, ce qui donne des liens de type infirmiers, aides-soignants, soignants paramédicaux de journée, médecins séniors et internes.
- L'espace, constitué de :
 - Deux unités de soins sur une grille de 6 x 12 cellules (UF 1, UF 2)
 - Une unité de soins sur une grille de 4 x 12 cellules (UF SI)
 - Une unité de soins sur une grille de 6 x 12 (unité dédiée, dans un scénario)
 Une chambre est représentée par une cellule (un « patch »).
 - L'extérieur de ces 4 unités (autre service, domicile, etc.) sur une grille de 10 x 31 cellules
- L'environnement :
 - Le comportement des patients correspond à leurs admissions dans une unité et à leurs sorties de l'unité, soit vers une autre unité, soit vers l'extérieur.
 - Le comportement des soignants correspond aux soins donnés aux patients (contact soignant – patient) et à leur arrivée et leur départ des unités (poste de soins). Il diffère selon la catégorie de soignant et le moment de la journée et de la semaine.
- Le temps : des variables de temps ont été créées afin de différencier les différents postes de soins (matin, après-midi, nuit, journée, samedi, dimanche et garde) : minutes, heures et jours.

3) Processus et planification

Le modèle a été construit avec le logiciel NetLogo¹ version 6.1.1.

Le modèle suit ce processus. A chaque *tick* :

1. Mise à jour des *ticks*
2. Mise à jour des variables de `temps` (minutes, heures, jours)
3. Mise à jour de l'indication du `temps` (matin, après-midi, etc.)

4. Mise à jour des variables durée d'excrétion et durée de portage pour les patients porteurs d'ERG
5. Mise à jour de la variable détecté pour les patients porteurs d'ERG dont la durée de portage a atteint le délai de détection
6. Évaluation du statut contagieux des patients [sous-modèle non excréteur]
7. Évaluation de l'éligibilité des patients aux mesures barrières complémentaires (PCC, regroupement ou unité dédiée [sous-modèle à regrouper])
8. Évaluation de la mise en place de l'unité dédiée [sous-modèle activation unité dédiée]
9. Évaluation de l'arrêt de l'unité dédiée
10. Évaluation de la mise en place du regroupement [sous-modèle activation regroupement]
11. Évaluation de l'arrêt du regroupement
12. Si unité dédiée, création de l'unité dédiée
13. Si unité dédiée, évaluation de l'effectif en soignants de l'unité dédiée
14. Évaluation de la sortie des patients
15. Évaluation de l'admission des patients
16. Si unité dédiée, transfert vers l'unité dédiée des patients éligibles
17. Si regroupement, transfert vers le regroupement des patients éligibles
18. Évaluation de l'opportunité de soins pour chaque soignant
19. Mise à jour de la variable durée de travail pour chaque soignant
20. Évaluation du changement d'équipe soignante
21. Si unité dédiée en place et que le temps est égal à 11h00 : mise en place du soignant paramédical de journée dans l'unité dédiée
22. Si unité dédiée en place et que le temps est égal à 19h00 : sortie du soignant paramédical de journée
23. Mise à jour de la variable durée de séjour des patients hospitalisés
24. Création d'un cas fortuit quand le temps est au 1^{er} jour du 6^{ème} mois
25. Arrêt du modèle si le temps est à égal à 1 an

CONSTRUCTION

4) Concepts de construction

Principes de base, interaction, adaptation, prédiction et stochasticité

Le modèle a été élaboré pour simuler la transmission des ERG de patient à patient, uniquement par les mains du personnel qui se contaminent lors de soins à un patient porteur d'ERG et excréteur (« contagieux »).

Les hypothèses sont :

- L'absence de transmission directe de patient à patient, ou de soignant à soignant
- La contamination de l'environnement (surfaces et matériels) n'est pas prise en compte
- La probabilité de transmission du soignant vers le patient est différente de la probabilité de transmission du patient vers le soignant. Les soins ne sont pas différenciés mais ces probabilités ne sont pas fixes (distribution selon une loi bêta).
- Un patient sous antibiotiques réputés sélectionnant les ERG a une plus forte probabilité d'acquisition d'ERG (définie selon nos données et des données de la littérature)
- Une hygiène des mains avant et après le soin est effectuée avec un taux de compliance défini. Ce taux est identique avant et après le soin, et pour tous les soignants.
- Le nombre de soignants par unité, selon les postes de travail, l'unité et les catégories de soignants, a été tiré des données réelles d'un service de médecine pris en référence (deux unités conventionnelles et une unité de soins intensifs). Les données de l'unité dédiée sont également tirées de données réelles.
- L'absence de contamination des mains d'un soignant arrivant sur son lieu de travail.
- Le nombre de soins (contact soignant – patient) est défini selon la catégorie de soignant et le moment de la journée et de la semaine
 - o A chaque poste de travail, les patients sont vus au moins une fois par chaque catégorie de soignants (hors médecins séniors). Le nombre de patient pris en charge par un soignant lors de la “tournée” dépend du ratio soignants – patients.
 - o Après la “tournée” et lors des gardes de nuit des internes ainsi que par le soignant paramédical de journée, les patients sont vus de manière aléatoire.
- Il n'y a pas de partage de soignants entre les différentes unités de soins sauf lors de la garde de nuit des internes et le samedi matin pour les médecins séniors (hors unité dédiée).

Le mouvement des patients est pris en compte : entrée et sortie de l'unité de soins, et transfert entre les unités.

Les hypothèses sont :

- Absence de transfert de l'unité dédiée vers les autres unités de soins, seules les sorties vers l'extérieurs sont possibles
- Les unités ne sont pas systématiquement pleines : une sortie n'induit pas une entrée
- Les durées moyennes d'hospitalisation sont issues des données réelles des unités de référence cités plus haut, sont propres à chaque unité et sont définies aléatoirement à chaque admission d'un patient (distribution selon une loi lognormale)
- Les patients peuvent être hospitalisés plusieurs fois sur l'année de simulation
- Les patients qui ont déjà été hospitalisés, ont moins de chance d'être tirés au sort pour être hospitalisés une nouvelle fois
- Un patient est admis aléatoirement dans une unité (selon les données réelles)
- Les patients ne meurent pas durant la période de simulation (1 an)

Un patient peut avoir différents statuts infectieux :

- Non porteur d'ERG
- Porteur d'ERG excréteur non connu (il est alors "contagieux" et peut contaminer les mains des soignants)
- Porteur d'ERG excréteur connu (il est "contagieux et détecté" et peut contaminer les mains des soignants)
- Porteur d'ERG non excréteur (il n'est plus « contagieux »)

Les hypothèses sont :

- Le patient porteur est détecté (connu porteur) quand un dépistage à la recherche d'ERG est effectué. Le jour de dépistage défini est le mardi. Le résultat du dépistage est connu 96 heures après.
- La durée d'excrétion est définie aléatoirement quand un patient devient porteur d'ERG, selon les données d'une étude effectuée préalablement (distribution selon une loi gamma). Une fois cette durée d'excrétion atteinte, le patient porteur d'ERG devient non excréteur (non « contagieux »).
- Un patient porteur d'ERG non excréteur peut redevenir excréteur (« contagieux ») s'il est recontaminé par un soignant ayant des mains contaminées
- Un patient porteur d'ERG ne peut pas redevenir non porteur.

Des mesures barrières (mesures d'hygiène) peuvent être mises en place en complément des précautions standard représentées par l'hygiène des mains dans notre modèle :

- Les précautions complémentaires contact sont simulées par une augmentation du taux de compliance à l'hygiène des mains avant et après les soins aux patients porteurs d'ERG excréteurs connus (« contagieux et détectés »)
- Le regroupement des patients porteurs d'ERG excréteurs connus dans une même unité. L'unité choisie est l'UF 1.
- L'ouverture d'une unité dédiée pour les patients porteurs d'ERG excréteurs connus, avec une équipe soignante dédiée
- Le transfert des patients « contagieux et détectés » des soins intensifs vers le regroupement ou l'unité dédiée n'est pas « forcé » (ils sortent selon la durée de séjour qui leur a été attribuée à l'admission)
- Des seuils d'ouverture et de fermeture du regroupement et de l'unité dédiée peuvent être fixés

Au 1^{er} jour du 6^{ème} mois, un patient hospitalisé devient porteur d'ERG non encore détecté.

Au bout d'1 an, le modèle s'arrête.

Observation et émergence

Afin de visualiser l'impact des différentes mesures barrières (précautions standard, précautions complémentaires contact, regroupement et unité dédiée), le nombre de nouveaux cas porteurs d'ERG cumulés est calculé à chaque étape.

D'autres résultats sont calculés afin de comprendre les différents scénarios : le nombre de patients porteurs d'ERG excréteurs cumulés, le nombre de « contagieux » hospitalisés, le nombre de « contagieux et détectés » hospitalisés, le nombre de patients hospitalisés en unité dédiée.

Détection

Afin de différencier les unités de soins et l'extérieur, des variables globales UF 1, UF 2, UF SI, unité dédiée et extérieur ont été créés ainsi que des variables globales pour les chambres de chaque unité. Des couleurs de patch différentes leurs ont été appliquées.

Afin d'identifier quel soignant procure un soin à quel patient (pour un possible contact « contagieux »), des liens indirects sont créés puis supprimés à chaque soin.

Les variables d'état des patients, lien et soin par un soignant, permettent aux soignants de savoir quel patient a déjà été vu lors des « tournées ».

DETAILS

5) Initialisation

Au temps 0, les conditions initiales sont :

- Pour le temps :
 - o Variables `Jours`, `jours de la semaine` et `mois` égales à 1
 - o Variable `Heures` égale à 6
 - o Variables `minutes` et `ans` égales à 0
- Création de l'espace : extérieur, unités de soins et chambres individuelles. L'unité dédiée est créée si elle doit être activée dès le 1^{er} cas
- Création des différents soignants : infirmiers de matin, aides-soignants de matin en semaine et interne de garde avec une durée de travail de 21 heures
- Création des patients : création de 1250 patients. Ce chiffre correspond à la taille de la cohorte de patients pris en charge par le service de référence pendant 1 an. Ces patients sont répartis comme ceci :
 - o Les patients hospitalisés :
 - 17 patients dans l'UF 1
 - 19 patients dans l'UF 2
 - 7 patients dans l'UF SI
 - Chaque patient hospitalisé a un nombre d'hospitalisation égal à 1, une durée aléatoire de présence dans l'unité entre 0 et 2880 minutes (2 jours), une durée de séjour définie aléatoirement selon l'unité, et tirage au sort pour déterminer si le patient est sous antibiotique ou pas (plus de détails dans le tableau ci-dessous)
 - L'un de ces patients est choisi au hasard pour être porteur d'ERG « contagieux ». Il n'est pas connu porteur (non détecté) et sera dépisté le lendemain et le résultat sera connu positif 96 heures après. Il sera « contagieux » et présent dans l'unité au minimum 2 jours.
 - o Les patients non hospitalisés :
 - 4 patients non hospitalisés sont choisis au hasard pour être porteurs d'ERG « contagieux » et seront « contagieux » au minimum 2 jours.
 - Les 1206 patients restants ont un nombre d'hospitalisation égal à 0 et ne sont pas porteurs d'ERG et ne sont pas sous antibiotique.
- Regroupement et unité dédiée non mis en place
- Aucun cas fortuit

L'ensemble des conditions initiales sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Paramètres	Valeur	Amplitude	Distribution	Source
Patients				
Nombre total de patients	1250	-	-	Données réelles
Durée d'excrétion d'ERG (moyenne en mois)	6,7	10,9 (SD)	Gamma (a=0,61 b=0,09)	Référence ²
OR ATB pendant l'hospitalisation de découverte	3,5	-	-	Référence ³⁻⁶
Soignants				
Durée de travail des IDE et AS (en heures)	8	-	-	Données réelles
Durée de travail des médecins (en heures)				
Journée en semaine	10	-	-	Données réelles
Samedi matin	3	-	-	Données réelles
Garde semaine	14	-	-	Données réelles
Garde samedi	21	-	-	Données réelles
Garde dimanche	23,5	-	-	Données réelles
UF 1 et 2				
Nombre de lits UF 1	17	-	-	Données réelles
Nombre de lits UF 2	19	-	-	Données réelles
Proportion d'admissions dans l'UF 1	0,35	-	-	Données réelles
Proportion d'admissions dans l'UF 2	0,43	-	-	Données réelles
Proportion de patients sous ATB dans l'UF 1	0,18	-	-	Données réelles
Proportion de patients sous ATB dans l'UF 2	0,16	-	-	Données réelles
Durée de séjour UF 1 (moyenne en jours)	6,7	8,1 (SD)	Log normale	Données réelles
Durée de séjour UF 2 (moyenne en jours)	5,7	7,1 (SD)	Log normale	Données réelles
Probabilité transfert UF 1 vers UF 2	0,017	-	-	Données réelles
Probabilité transfert UF 1 vers UF SI	0,063	-	-	Données réelles
Probabilité transfert UF 2 vers UF 1	0,013	-	-	Données réelles
Probabilité transfert UF 2 vers UF SI	0,140	-	-	Données réelles
Nombre d'IDE matin et après-midi	2	-	-	Données réelles
Nombre d'IDE nuit	1	-	-	Données réelles
Nombre d'AS matin	2	-	-	Données réelles
Nombre d'AS après-midi, nuit et week-end	1	-	-	Données réelles
Nombre de séniors journée	1 à 2	-	-	Données réelles
Nombre de internes journée	1			
UF SI				
Nombre de lits	7	-	-	Données réelles
Proportion d'admissions dans l'UF SI	0,22	-	-	Données réelles
Proportion de patients sous ATB dans l'UF SI	0,25	-	-	Données réelles
Durée de séjour (moyenne en jours)	3,4	4,2 (SD)	Log normale	Données réelles
Probabilité transfert UF SI vers UF 1	0,339	-	-	Données réelles
Probabilité transfert UF SI vers UF 2	0,322	-	-	Données réelles
Nombre d'IDE matin et après-midi	3	-	-	Données réelles
Nombre d'IDE nuit	2	-	-	Données réelles
Nombre d'AS matin et semaine après-midi	1	-	-	Données réelles
Nombre d'AS week-end après-midi et nuit	0	-	-	Données réelles

Nombre de médecins journée	2	-	-	Données réelles
Nombre de internes journée	1	-	-	
Nombre de médecin garde (3 unités)	1	-	-	Données réelles
Unité dédiée				
Nombre de lits	14	-	-	Données réelles
Durée de séjour (moyenne en jours)	15,2	17,8 (SD)	Log normale	Données réelles
Nombre d'IDE matin et après-midi	2	-	-	Données réelles
Nombre d'IDE nuit	1	-	-	Données réelles
Nombre d'AS matin, après-midi et nuit	1	-	-	Données réelles
Nombre de paramed (IDE ou AS) en journée	1	-	-	Données réelles
Nombre de médecins journée	1	-	-	Données réelles
Nombre d' internes journée	2	-	-	Données réelles
Nombre de médecin garde	1	-	-	Données réelles

Transmissions

Probabilité de transmission du patient vers le soignant	0,40	0,13 (SD)	Beta ($\alpha = 5$ $\beta = 7,5$)	Références ⁷⁻¹⁰
Probabilité de transmission du soignant vers le patient	0,11	0,03 (SD)	Beta ($\alpha = 11$ $\beta = 89$)	Références ⁹⁻¹¹

ERG : entérocoques résistants aux glycopeptides ; SD : déviation standard ; OR : *odds ratio* ; ATB : antibiotiques réputés sélectionnant les ERG ; IDE : infirmier ; AS : aide-soignant ; UF : unité fonctionnelle (unité de soins) ; paramed : paramédicaux

6) Données d'entrée

Le modèle utilise des données d'entrée pour représenter des processus variables dans le temps. C'est le cas de la durée d'excrétion d'ERG, la durée de séjour dans chaque unité de soins et les probabilités de transmission du patient vers le soignant et du soignant vers le patient. Le type de distribution de ces données ainsi que les sources sont indiquées dans le tableau ci-dessus.

7) Sous-modèles

Le temps

Chaque *tick* représente 15 minutes.

- A chaque *tick*, 15 minutes sont ajoutées à la variable `minutes`. Quand la variable `minutes` a atteint 60, celle-ci revient à 0 et 1 heure est ajoutée à la variable `heures`.
- Quand la variable `heures` a atteint 24, elle revient à 0 et 1 jour est ajouté à la variable `jours` et à la variable `jours de la semaine`.
- Quand la variable `jours de la semaine` a atteint 8, elle revient à 1.
- Quand la variable `jours` a atteint 32, elle revient à 1 et 1 mois est ajouté à la variable `mois`.
 - o Quand le mois est à 2, cela se fait quand la variable `jours` a atteint 29
 - o Quand le mois est à 4, 6, 9 ou 11, cela se fait quand `jours` a atteint 31

- Quand la variable `mois` a atteint 13, elle revient à 1 et 1 an est ajouté à la variables `ans`

L'indication de temps

- Quand la variable `jours de la semaine` est entre 1 et 5, la variable booléenne `semaine` est vraie, sinon elle est fausse.
- Quand la variable `jours de la semaine` est à 6, la variable booléenne `samedi` est vraie, sinon elle est fausse.
- Quand la variable `jours de la semaine` est à 7, la variable booléenne `dimanche` est vraie, sinon elle est fausse.
- Entre 6h et 14h, la variable booléenne `matin` est vraie, entre 14h et 22h, la variable booléenne `après-midi` est vraie et entre 22h et 6h, la variable booléenne `nuit` est vraie.
- La variable booléenne `garde` est vraie la semaine de 18h30 à 8h45 et du samedi 12h à lundi 8h45

Les soins

- Chaque soignant (hors médecins séniors des soins conventionnels et internes de garde) qui arrive à son poste de travail fait sa « tournée ». Il ne voit pas tous les patients. Cela dépend du ratio soignant - patient. A chaque *tick*, pour chaque type de soignant, n patients (n égal au nombre de soignant pour chaque catégorie) sont tirés au sort parmi ceux qui n'ont pas encore été vus (variables `liens` et `soins faux`), jusqu'à ce que tous les patients aient été vus. Ensuite jusqu'à la fin du poste de travail et à chaque *tick*, les soignants voient les patients de manière aléatoire avec une probabilité de 10 %.
- Les médecins séniors des soins conventionnels effectuent cette tournée 2 fois par semaine.
- Les internes de garde voient systématiquement tous les patients de soins intensifs le dimanche matin. Par ailleurs ils voient les patients des 3 unités de manière aléatoire avec une probabilité de 10 % à chaque *tick*. Ceux de l'unité dédiée, les voient avec une probabilité de 3 %.

Changement d'équipe soignante

Les durées de travail de chaque catégorie de soignant sont indiquées dans le tableau. A chaque fin de poste, les soignants disparaissent du modèle, les variables booléennes `liens`

et `soins` des patients remises à leur valeur initiales (`faux`) et de nouveaux soignants sont créés avec les paramètres initiaux.

Mouvement des patients

- Pour les sorties d'hospitalisation : à chaque `tick`, la sortie des patients est évaluée. Quand la durée de présence a atteint la durée de séjour et selon les différentes probabilités de transferts indiquées dans le tableau, les patients sont soit transférés dans une autre unité de soins du modèle (sauf pour les patients de l'unité dédiée), soit vers « l'extérieur ».
- Pour les admissions : à chaque `tick`, c'est à dire toutes les 15 minutes, `n` patients de l'extérieur (`n` égal au nombre de chambres vides) avec 0 hospitalisations, 0 ou 1 patient de l'extérieur avec 1 hospitalisation et 0 ou 1 de l'extérieur avec plus de 1 hospitalisation, sont tirés au sort. Parmi les patients avec 0 hospitalisation, 2,5 % iront dans l'une ou l'autre unité selon les probabilités d'admission indiquées dans le tableau. Ce chiffre est de 5,5 % pour les patients avec 1 hospitalisation ou plus. Ces chiffres ont été calibrés pour respecter les statistiques du nombre d'admissions par patient sur une année, issues des données réelles.

Portage d'ERG

- Lors des soins, les patients ou les mains des soignants peuvent se contaminer si l'un d'eux est « contagieux ».
 - o La contamination dans l'un ou l'autre sens se fait selon les paramètres indiqués dans le tableau (probabilité de transmission du patient vers le soignant, probabilité de transmission du soignant vers le patient et risque augmenté pour la patient s'il est sous antibiotique).
 - o A chaque contamination, la variable booléenne `contagieux` prend la valeur « vrai » et la variable `durée d'excrétion` prend la valeur 0.
 - o Si le patient n'était pas encore porteur (variable booléenne ERG « faux »), la variable booléenne ERG devient « vrai », la `clairance` (pour savoir quand le patient deviendra non excréteur ; calculée selon la valeur indiquée dans le tableau) et le `délai de détection` sont calculés (minimum 5 jours et maximum 11 jours).
- Les patients porteurs d'ERG deviennent non excréteurs (la variable `contagieux` prend la valeur « faux ») quand la `durée d'excrétion` atteint la `clairance`. La variable booléenne à regrouper devient « faux » également.

Mesures barrières

- Hygiène des mains et précautions complémentaires contact :
 - o Avant et après chaque soin, les soignants ont l'opportunité d'effectuer une hygiène des mains. Le taux de compliance à l'hygiène des mains est variable selon les scénarios.
 - o Si le scénario mettant en œuvre les précautions complémentaires contact est en cours, le taux de compliance à l'hygiène des mains est augmenté pour les porteurs détectés (selon les valeurs choisies lors des simulations)
- Regroupement et unité dédiée :
 - o Quand la durée de portage a atteint le délai de détection, le patient porteur d'ERG contagieux hospitalisé devient éligible au regroupement ou à l'unité dédiée (variable à regrouper devient « vrai »)
 - o Si le scénario mettant en œuvre le regroupement est en cours, quand le nombre de patients à regrouper a atteint le seuil choisi, la variable regroupement prend la valeur « vrai ». Idem pour l'unité dédiée. Et inversement pour l'arrêt du regroupement et de l'unité dédiée.
 - o Quand le regroupement ou l'unité dédiée sont enclenchés, le transfert des patients éligibles vers l'unité de regroupement ou vers l'unité dédiée s'effectue.

Références du protocole ODD

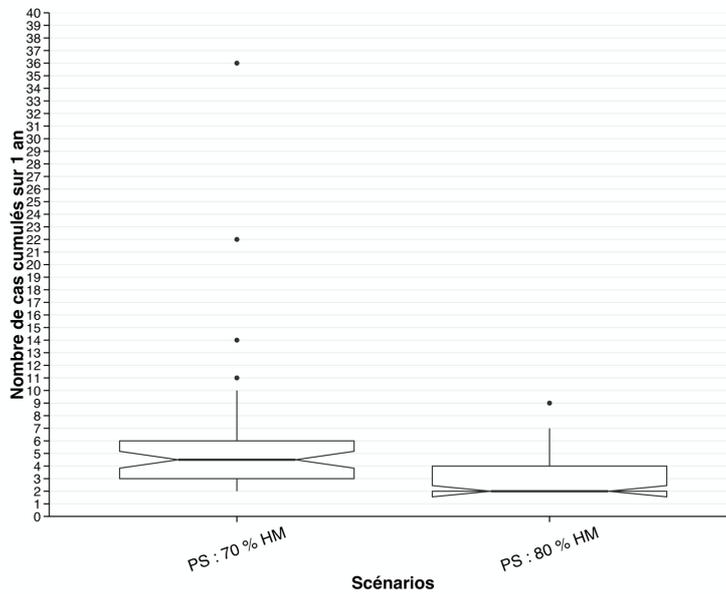
1. Wilensky, U. 1999. *NetLogo*. [Http://Ccl.Northwestern.Edu/Netlogo/](http://Ccl.Northwestern.Edu/Netlogo/). Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University. Evanston, IL.
2. Deboscker S, Lavigne T, Séverac F, Ménard C, Gaudart J, Meyer N. Épidémiologie des entérocoques résistants aux glycopeptides : 10 ans de suivi de patients porteurs dans un hôpital universitaire français. *Non encore publié*.
3. Deboscker S, Schneider P, Séverac F, et al. Factors associated with acquisition of glycopeptide-resistant enterococci during a single-strain outbreak. *Epidemiol Infect.* 2019;147(e158):1-8.
4. MacIntyre CR, Empson M, Boardman C, Sindhusake D, Lokan J, Brown GV. Risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci in a Melbourne hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22(10):624-629.
5. McEvoy SP, Plant AJ, Pearman JW, Christiansen KJ. Risk factors for the acquisition of vancomycin-resistant enterococci during a single-strain outbreak at a major Australian teaching hospital. *J Hosp Infect.* 2006;62(2):256-258.
6. Karki S, Houston L, Land G, et al. Prevalence and risk factors for VRE colonisation in a

- tertiary hospital in Melbourne, Australia: a cross sectional study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1:31.
7. Austin DJ, Bonten MJ, 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 USA*. 1999;96(12):6908-6913.
 8. D'Agata EMC, Horn MA, Webb GF. The impact of persistent gastrointestinal colonization on the transmission dynamics of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis*. 2002;185(6):766-773.
 9. D'Agata EMC, Webb G, Horn M. A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci. *J Infect Dis*. 2005;192(11):2004-2011.
 10. Wolkewitz M, Dettenkofer M, Bertz H, Schumacher M, Huebner J. Environmental contamination as an important route for the transmission of the hospital pathogen VRE: modeling and prediction of classical interventions. *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2008;1:3-11.
 11. 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(2):260-265.

Annexe 2 Résultats complémentaires de la troisième partie

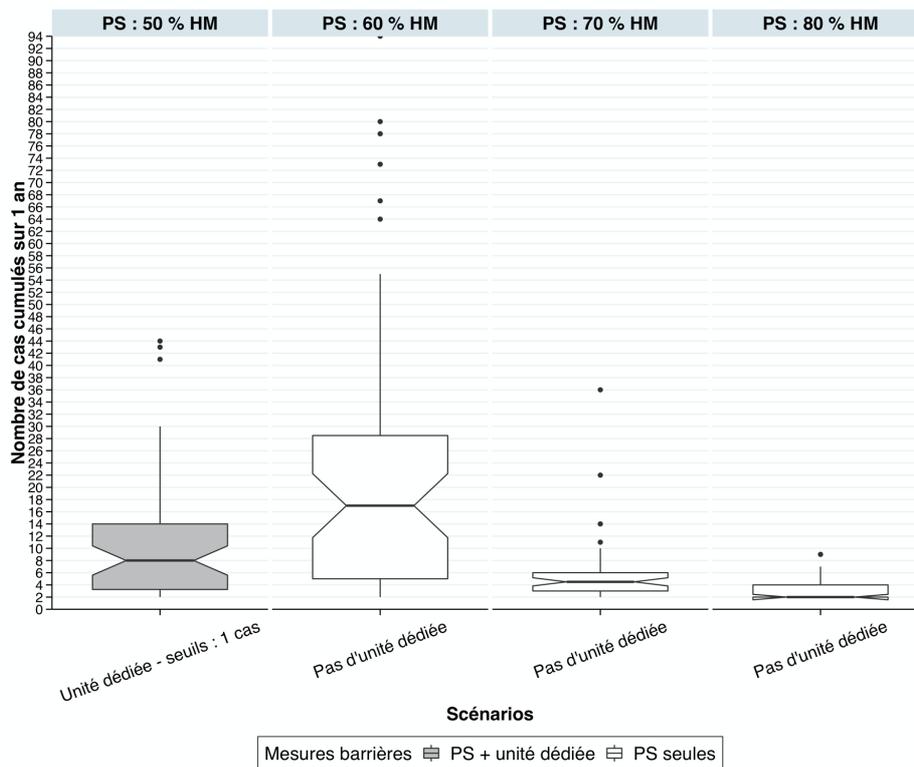
Scénarios : précautions standard seules

Nombre cumulé de cas porteurs d'ERG à la fin des 50 simulations, selon le taux de compliance à l'hygiène des mains avant et après un soin, identique pour tous les patients du modèle : comparaison 70 % et 80 % de compliance



Scénarios : unité dédiée

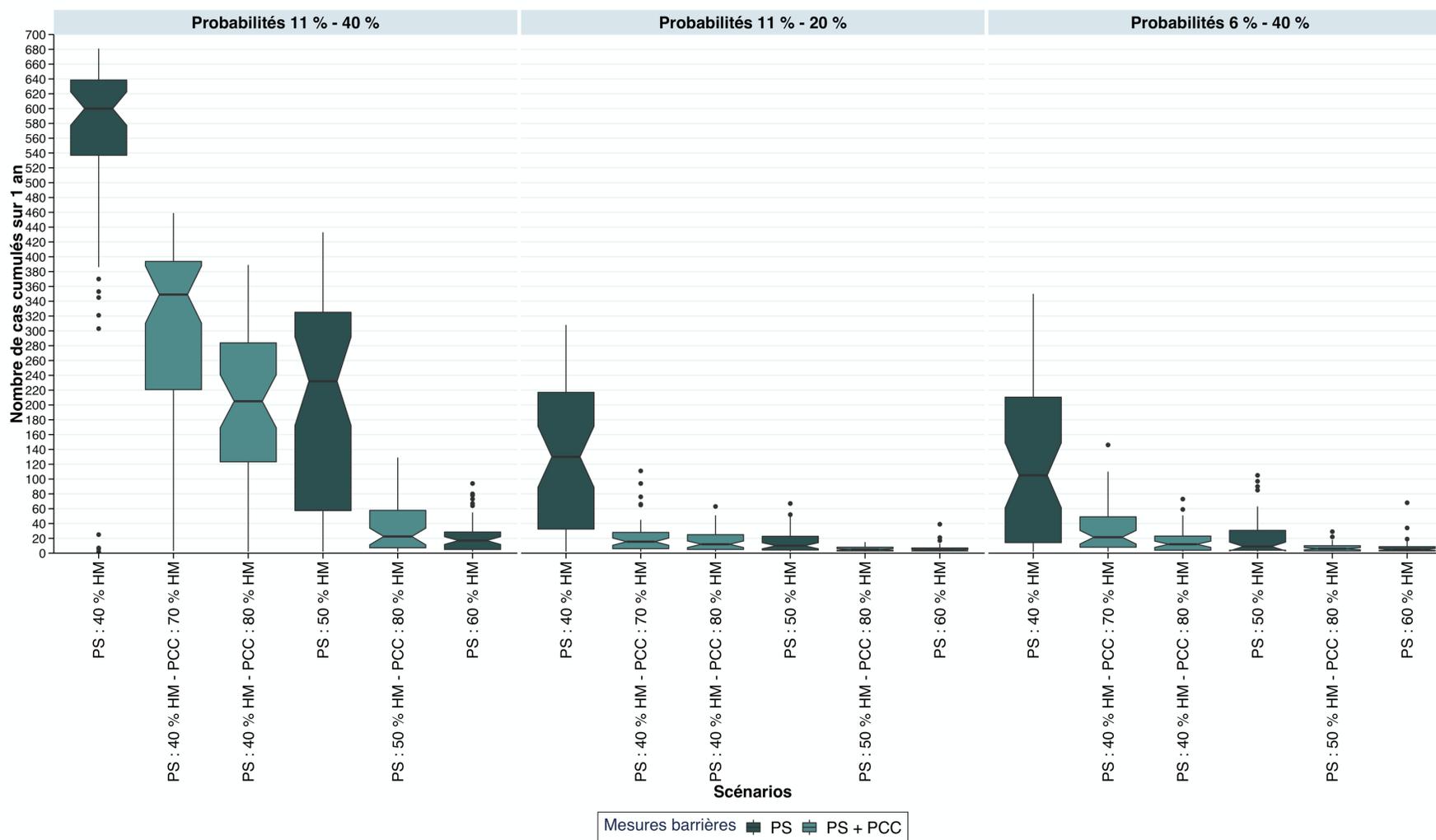
Nombre cumulé de cas porteurs d'ERG à la fin des 50 simulations, selon le taux de compliance à l'hygiène des mains avant et après un soin et la mise en place ou non d'une unité dédiée dès 1 patient porteur d'ERG excréteur



Analyses de sensibilité

Nombre cumulé de cas porteurs d'ERG à la fin des 50 simulations, selon différentes mesures barrières et différentes probabilités de transmission lors des soins, du soignant vers le patient (1^{er} pourcentage) et du patient vers le soignant (2^{ème} pourcentage).

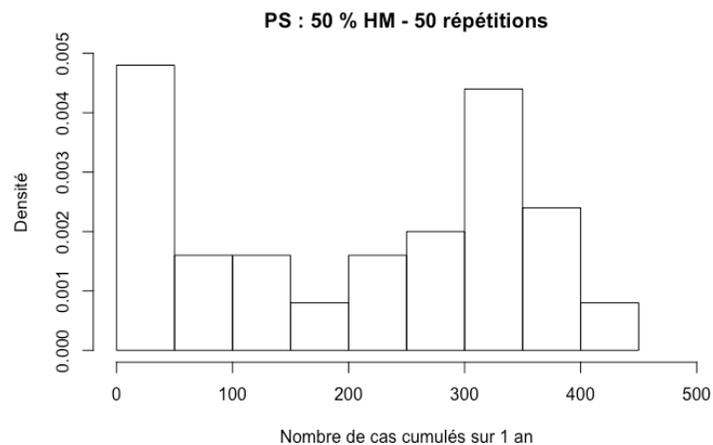
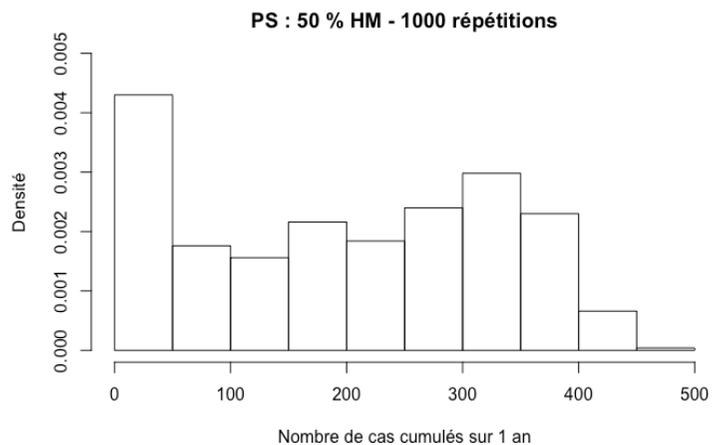
Analyses de sensibilité



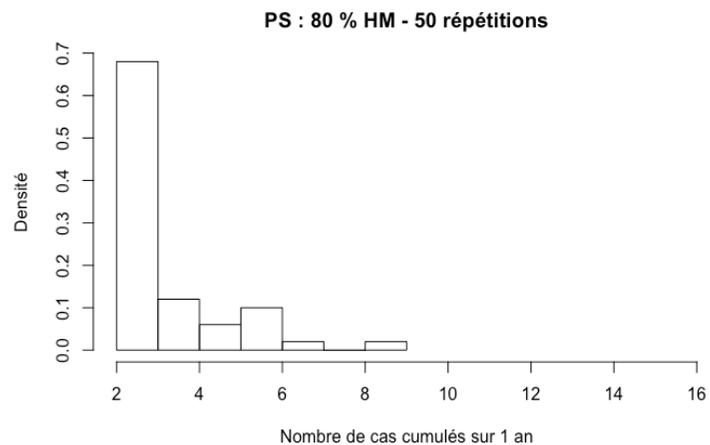
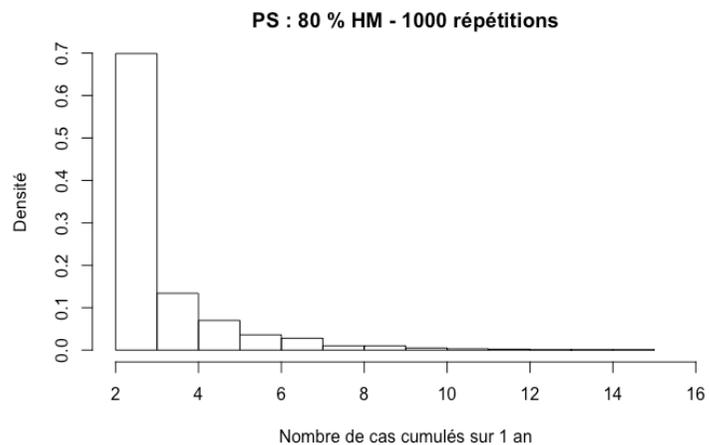
Analyses de sensibilité (suite)

Répartition du nombre de cas cumulés sur 1 an dans 4 scénarios selon le nombre de simulations (1000 ou 50 simulations)

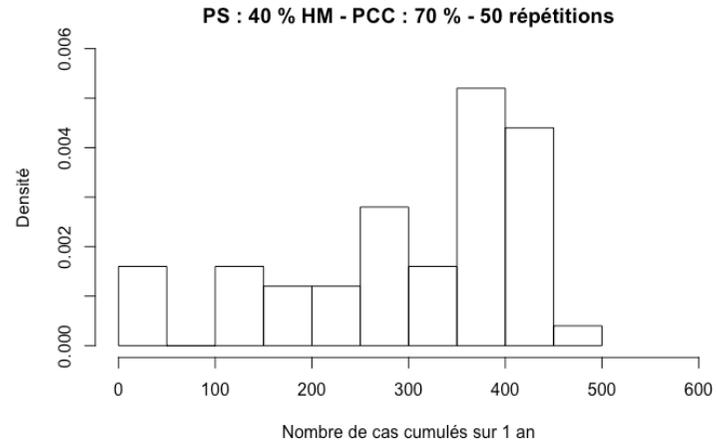
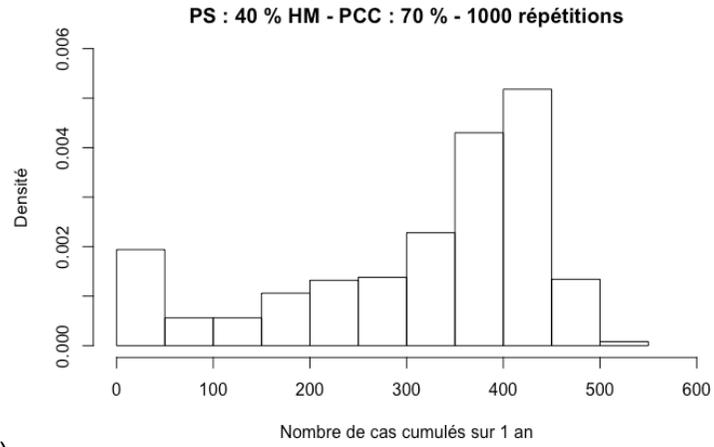
1)



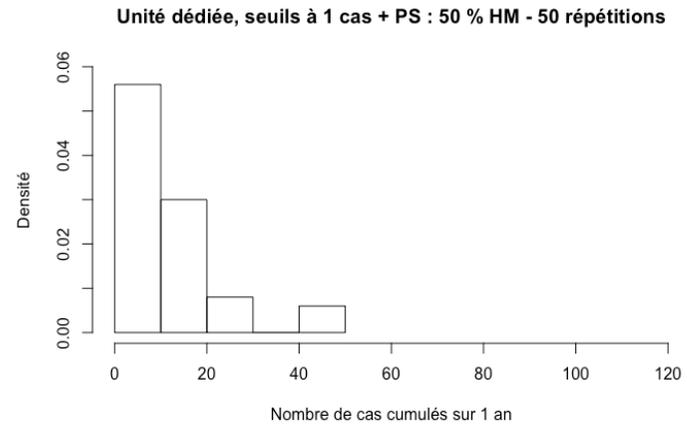
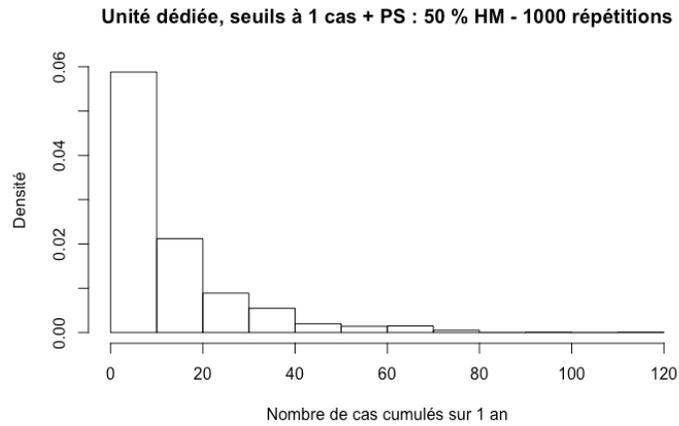
2)



3)



4)



CONCLUSION GÉNÉRALE DE LA THÈSE

L'idée de ce travail de thèse est partie des constats et des interrogations générées par les années de gestion d'épidémies à ERG au sein de notre établissement. L'objectif était d'avoir une vision, la plus objective possible, de l'efficacité des différentes stratégies de lutte contre la diffusion des ERG mises en place, et d'en connaître l'impact économique, notamment lors de l'ouverture d'une unité dédiée. La méthode qui est apparue la plus appropriée, était d'évaluer l'extension épidémique des ERG *in silico*, puisque les données issues des observations sur le terrain permettent difficilement d'étudier l'effet propre des mesures barrières, un bon nombre de paramètres étant non maîtrisables, et les mesures mises en place régulièrement adaptées à la situation des services.

En s'intéressant plus précisément au domaine de la modélisation des maladies infectieuses, il s'est avéré que la seule construction du modèle de transmission représentait un travail en soi. La construction d'un modèle pertinent passe tout d'abord par la formulation explicite de la question, puis par l'identification de la structure du modèle et la sélection de la méthode de modélisation. Ces différentes étapes aboutissent à la quantification des paramètres permettant l'utilisation du modèle par l'intermédiaire de simulations. La complexité n'étant pas un gage de sa pertinence, il est recommandé de commencer par un modèle simple puis d'évaluer successivement les effets de l'ajout de paramètres.

L'objectif de ce travail était de simuler la diffusion des ERG entre plusieurs unités de soins selon différentes stratégies de mesures de prévention et de contrôle des infections. Le choix du modèle s'est porté sur un modèle spatialement explicite, prenant en compte les mains des soignants comme vecteur de transmission des ERG entre des patients non porteurs, et des patients porteurs, pouvant transmettre les ERG pendant une durée déterminée. La méthode de modélisation la plus adaptée à notre sujet d'étude était celle basée sur les agents (*agent-based model*) du fait de la complexité du système étudié et de la taille modérée de notre population.

Afin de pouvoir paramétrer notre modèle, il nous a fallu, tout d'abord, étudier l'épidémiologie des ERG à partir des données réelles de notre cohorte de patients porteurs d'ERG que nous suivons depuis 2007. Nous avons pu ainsi déterminer, grâce à des méthodes bayésiennes, les facteurs influençant l'acquisition des ERG, et décrire leur histoire naturelle. Nous avons également exploité des données du système d'information hospitalier (SIH) et certains paramètres ont été extraits de la littérature. Les résultats issus des travaux épidémiologiques sont restés cohérents avec les données de la littérature, ce qui nous a permis d'avoir une base de travail fiable pour la construction du modèle. Néanmoins, ces travaux ont mis en avant la difficulté d'obtenir des données exhaustives de manière rétrospective. La généralisation des dossiers patients informatisés pourrait aider à limiter ce problème. De plus, il serait intéressant, en routine, de systématiser le recueil prospectif de données

nécessaires à la compréhension des phénomènes épidémiques. En réalité, ce recueil est difficile à mettre en place car il est chronophage. A l'ère du *big data* et de l'automatisation, ces perspectives deviennent réalistes. Au sein de l'équipe opérationnelle d'hygiène, nous avons commencé à automatiser certaines tâches, comme le suivi quotidien de la présence et de la localisation des patients porteurs d'ERG dans notre établissement, ou la production des courbes épidémiques par unités de soins. Au niveau de l'hôpital, la création d'un entrepôt de données issues des différentes bases de données du SIH est en cours. Dans l'avenir, cet entrepôt de données pourrait permettre l'alimentation de notre modèle avec des informations plus facilement accessibles et donc mises à jour régulièrement.

Nos simulations ont pu confirmer le rôle majeur de l'hygiène des mains comme mesure barrière à la transmission des ERG. En cas de forte compliance à cette mesure simple, la mise en place d'organisations complexes et coûteuses comme le regroupement géographique et l'unité dédiée, pourrait s'avérer obsolète.

Par la suite, nous envisageons de compléter ce modèle. Tout d'abord il serait intéressant de prendre en compte la part liée à l'environnement dans la transmission. Nous avons vu que les ERG pouvaient survivre longtemps sur des surfaces inertes. L'environnement peut jouer un rôle indirect dans la transmission des ERG en tant que réservoir pour la contamination des mains des soignants, mais il peut également être en cause dans la contamination directe du patient lorsque celui-ci se déplace ou quand il est admis dans une chambre préalablement occupée par un patient porteur, ou encore par l'utilisation d'un dispositif médical contaminé.

La notion de négativation des patients porteurs pourrait également être incluse. Nous avons déjà pris en compte le fait, qu'après un certain temps, les patients deviennent pauci-excréteurs et donc que le risque de transmission d'ERG devient faible. Néanmoins, en réalité, leur prise en charge demande tout de même des précautions complémentaires, des dépistages réguliers et leur durée de séjour peut être allongée du fait des difficultés de transfert vers un autre établissement. La levée totale des mesures peut donc avoir aussi un impact non négligeable. Une étude est actuellement en cours pour confirmer les critères de négativation définis par le CCLIN Est en 2008, à partir des données des patients que nous avons négativés dans notre établissement.

Une fois ces nouveaux paramètres implémentés dans notre modèle, nous pourrions analyser avec plus de précisions la diffusion des ERG au sein de notre hôpital et y inclure des données économiques, afin d'évaluer l'efficacité des différentes stratégies de lutte contre la transmission hospitalière des ERG.



**Les entérocoques résistants aux glycopeptides :
épidémiologie et modélisation de leur
transmission hospitalière**

Résumé

L'objectif de notre travail était d'étudier les facteurs d'acquisition des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) en situation épidémique, de décrire leur histoire naturelle et de modéliser leur transmission entre 3 services spécialisés. L'analyse multivariée bayésienne de notre première étude a montré que des antécédents d'hospitalisation et la prise d'antibiotiques et d'antiacides pendant l'hospitalisation favorisaient l'acquisition. La description de la cohorte de patients suivis depuis 2007 a fait apparaître que la moitié des patients étaient pauci-excréteurs après 3 mois. Enfin l'analyse de la littérature a révélé que le modèle le plus pertinent pour simuler la diffusion hospitalière des ERG était celui basé sur les agents (*agent-based model*). Les simulations ont confirmé l'importance de l'hygiène des mains pour la prise en charge des patients, au regard d'autres mesures barrières. Avec une compliance à 80%, il n'y avait pas de cas secondaires dans 50% des simulations.

Mots-clés : entérocoques résistants aux glycopeptides, bactéries hautement résistantes aux antibiotiques, mesures barrières, épidémie, modèle basé sur les agents, bayésien

Résumé en anglais

The objective of our work was to study the factors associated with acquisition of glycopeptide-resistant enterococci (GRE) during a single-strain outbreak, to describe their natural history and to model their transmission between 3 specialized wards. The Bayesian multivariable analysis of our first study showed that a history of hospitalization and the use of antibiotics and antacids during hospitalization were associated with an increased risk of GRE acquisition. The description of GRE-carriers followed since 2007 then showed that half of the patients had negative screenings after 3 months. Finally, the literature review revealed that the most relevant model for simulating GRE hospital diffusion was an agent-based model. The simulations confirmed the importance of hand hygiene for patient care in comparison to other barrier measures. With 80% compliance, there were no secondary cases in 50% of the simulations.

Keywords: glycopeptide-resistant enterococci, antimicrobial resistance, barrier measures, outbreak, agent-based model, bayesian