

Paris le 19 juin 2009,

Communiqué de presse

Première expérience à grande échelle pour comprendre les modes de propagation des bactéries responsables d'infections nosocomiales

Un projet de recherche dirigé par des équipes de l'Inserm et de l'Institut Pasteur avec l'AP-HP et l'INRIA va être mené sur plus de 800 personnes afin de comprendre pourquoi certaines bactéries (staphylocoques dorés et entérobactéries) arrivent plus facilement que d'autres à se transmettre parmi les personnes qui sont hospitalisées ou travaillent à l'hôpital. Le programme de recherche d'une durée de 6 mois démarre ce mois-ci à l'AP-HP sur le site de l'Hôpital Maritime de Berck-sur-Mer.



Crédit photo : Inserm/ P. Latron

En Europe, les infections nosocomiales touchent 5 à 12% des patients hospitalisés. Qu'elles soient d'origine virale ou bactérienne, elles entraînent chez les personnes qui les contractent, une mortalité accrue, des séjours hospitaliers prolongés et des traitements onéreux (antibiotiques, intervention chirurgicale etc).

Au risque d'infection, s'ajoute dans un certain nombre de cas, celui de la résistance des bactéries aux antibiotiques. Réussir à comprendre et surtout quantifier les modes de propagations des bactéries apparaît aujourd'hui comme crucial pour permettre la mise en place de mesures de santé publique efficaces.

Schématiquement, on peut regrouper les différents facteurs affectant cette transmission de la façon suivante :

- les facteurs liés à l'individu et notamment son exposition individuelle à un ou plusieurs antibiotiques
- les facteurs liés à la dynamique des contacts entre les individus (ce qui rend possible la transmission)
- les facteurs liés à l'environnement : l'existence d'une forte pression de colonisation (pourcentage d'individus colonisés par une bactérie dans un service un jour donné)
- les facteurs liés à la bactérie elle-même : c'est-à-dire sa capacité plus ou moins grande à se transmettre lors d'un contact.

i-Bird : 800 personnes, des milliards de données

Un projet de recherche baptisé i-Bird¹ (Individual-based Investigation of Resistance Dissemination), démarre ce mois-ci à l'AP-HP sur le site de l'Hôpital Maritime de Berck-sur-Mer. L'ambition de ce programme dirigé par Didier Guillemot (Inserm/Institut Pasteur/Université de Versailles) est de suivre conjointement l'ensemble des facteurs ayant une influence sur la diffusion des bactéries au sein d'une population hospitalière délimitée. L'objectif ? Comprendre la dynamique de transmission des bactéries responsables d'infections nosocomiales.

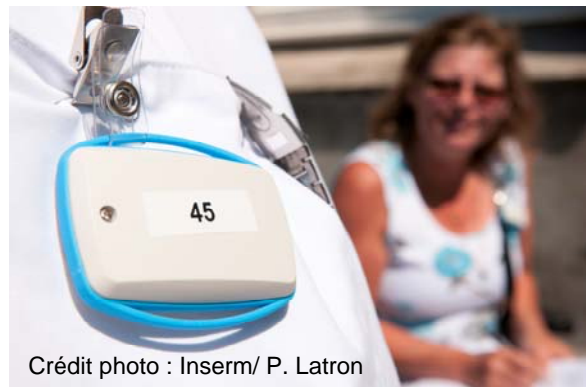
✓ **La mesure des contacts en temps réel**

L'importance relative de ces différents facteurs et leurs interactions sont mal connues. Néanmoins de nombreuses études ont montré que les contacts humains sont à l'origine d'une forte proportion de la dissémination des bactéries.

Ainsi, pour comprendre la relation entre les contacts humains et l'évolution de la propagation des bactéries, les chercheurs ont envisagé de développer une solution permettant d'enregistrer ces contacts et de les analyser à la lumière de l'état bactériologique constaté chez les humains.

Une équipe de l'INRIA dirigée par Eric Fleury (Equipe D-Net [pour Dynamic Network] de l'INRIA, ENS Lyon) a ainsi mis au point des capteurs qui enregistrent deux grandes catégories de données : la date du contact mais aussi l'intensité du contact (qualité du contact qui témoigne de la distance entre les personnes et de la durée effective du temps de contact).

Les chercheurs de l'unité Pharmaco épidémiologie et maladies infectieuses (Institut Pasteur/ Unité Inserm 657), ont donc équipé l'ensemble du personnel et des patients de l'Hôpital Maritime de Berck-sur-Mer de ces capteurs électroniques pour suivre toutes les interactions entre les acteurs des services participants. « Ces boîtiers, sortes de « tamagotchis » sont remis à chaque patient ou membre du personnel hospitalier. Ils sont équipés d'un petit capteur, dispositif composé d'une montre, d'un contrôleur, d'un circuit radio et d'une mémoire électronique » explique Didier Guillemot.



Crédit photo : Inserm/ P. Latron

A chaque fois qu'un capteur entre en contact avec un autre, l'information est stockée dans sa mémoire. Ensuite les données acquises sont envoyées par un système « wireless » (sans fil) à un serveur pour qu'elles y soient sauvegardées pendant l'expérimentation. Au total, plus de 800 personnes seront équipées de ce dispositif.

¹ I-Bird est l'un des axes de travail du projet européen MOSAR (pour **M**astering **hO**spital **A**ntimicrobial **R**esistance in Europe). MOSAR (<https://www.mosar-sic.org>) est financé par l'Union européenne, dans le cadre du 6ème PCRD (10 millions d'euros). Il s'agit d'un **programme de recherche coordonné par l'Inserm** et dirigé par le Pr Christian Brun Buisson (AP-HP/ Université du Val-de-Marne) impliquant près de 20 équipes publiques et privées et plus de 50 hôpitaux de l'Union Européenne, ainsi que des experts scientifiques internationaux reconnus en épidémiologie hospitalière, médecine clinique, sciences du comportement, modélisation mathématique et économie de la santé.

✓ Des prélèvements hebdomadaires



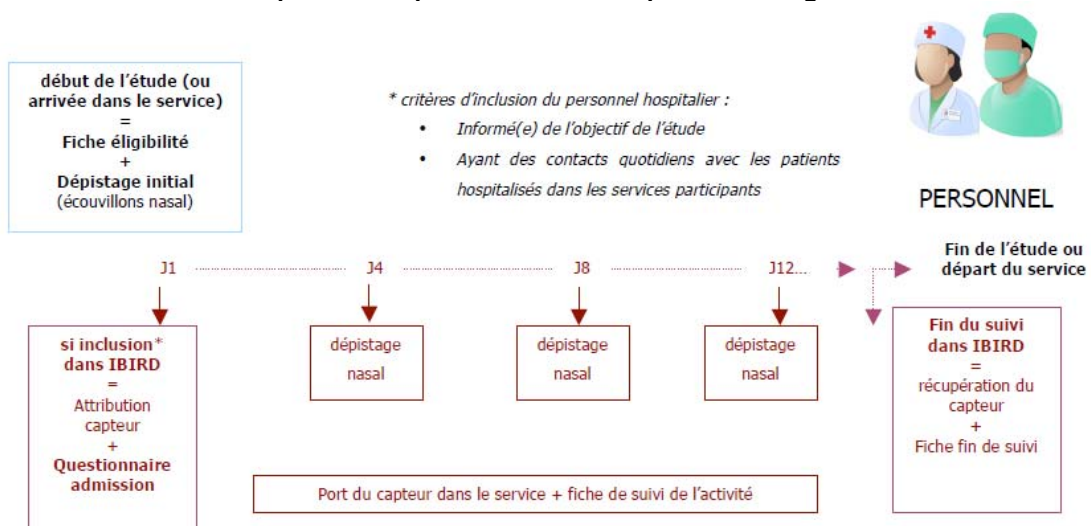
Crédit photo : Inserm/ P. Latron

En parallèle, des prélèvements simples seront effectués lors des soins courants, chaque semaine, par l'équipe de chercheurs et d'infirmières de l'Inserm. Leur analyse suivra plus particulièrement deux espèces bactériennes.

- le staphylocoque doré (*S. aureus*) et en particulier celui résistant à la méticilline (SARM) qui est la plus fréquente des bactéries multi résistantes (environ 13% des bactéries responsables d'infection nosocomiales)
- et les entérobactéries résistantes aux céphalosporines de 3ème génération (cefotaxime) (environ 5%).

En plus de l'inventaire des contacts en temps réel et des prélèvements réalisés, un recueil des données comprendra : la consommation antibiotique par les participants à l'étude, les mesures d'hygiène des mains (solution hydroalcoolique) et les caractéristiques médicales des patients (actes médicaux et type de soins délivrés)

Exemple de suivi pour un membre du personnel soignant



« Sachant qu'en moyenne, un participant dans l'étude, que ce soit un soignant ou un patient, peut être en contact avec 20 personnes au fil de la journée, nous disposerons au terme de ces 6 mois d'études, de l'enregistrement d'un milliard de contacts », déclare Jennifer Lasley, chercheuse à l'Inserm et chef de projet i-Bird.

✓ Des outils mathématiques et informatiques pour analyser des milliards de données

L'expérimentation menée à Berck /Mer va fournir aux chercheurs des milliards de données à analyser. Ainsi, l'un des enjeux du projet est aussi de développer des outils d'analyse et de visualisation des données pour permettre à la communauté scientifique de dresser des diagnostics fiables. Spécialisée dans la modélisation de la dynamique des réseaux, l'équipe D-Net de l'INRIA travaille avec les équipes de l'Inserm et de l'Institut Pasteur pour adapter les méthodologies statistiques et outils informatiques. « Après avoir validé l'adaptation des capteurs à la mesure effectuée notamment en termes de mémoire, nous développons un outil informatique dynamique et multi-modal qui permet de coupler les données

microbiologiques et les enregistrements de contacts » explique Eric Fleury, responsable de l'équipe D-Net.

Comprendre l'origine et les modes de propagation des infections nosocomiales

Les unités de long ou moyen séjour sont le plus souvent considérées comme des « réservoirs » d'infection en ce qui concerne la colonisation par les bactéries résistantes. Pourtant, les patients admis en médecine physique et de réadaptation, tels que ceux suivis à l'hôpital de Berck-sur-Mer, proviennent de soins intensifs ou de réanimation. Ces patients possèdent donc de multiples facteurs de risque de porter des bactéries résistantes : hospitalisation prolongée, procédures chirurgicales (neurochirurgie, orthopédie), actes invasifs (catheter central, intubation), exposition multiple aux antibiotiques. Les nombreux transferts au sein de ces services amplifient la dissémination de bactéries résistantes, ce qui leur confère aussi un rôle central dans la mise en place de stratégies de lutte.



Crédit photo : Inserm/ P. Latron

Compte tenu de sa taille modeste, du séjour moyen d'hospitalisation plus long, et la forte implication de l'ensemble du personnel, l'Hôpital maritime de Berck est un lieu idéal pour réaliser cette expérience.

Pour plusieurs espèces bactériennes, il a été possible d'observer qu'un petit nombre de clones (c'est-à-dire appartenant à la même espèce mais avec des caractéristiques génétiques différentes) pouvait être à l'origine d'une dissémination mondiale des bactéries virulentes et résistantes aux antibiotiques. « *Certains clones semblent capables d'une diffusion épidémique rapide et importante; ceci tant au niveau d'un hôpital, d'un réseau d'établissements de soins que d'une région, pouvant parfois conduire à des situations pandémiques. D'autres bactéries semblent moins épidémiques* » affirme Didier Guillemot.

Une fois la collecte terminée, les chercheurs vont utiliser les techniques de bactériologie moléculaire les plus récentes, pour comparer et tracer les clones entre eux. En pratique, l'ensemble des échantillons récupérés lors des prélèvements seront mis en culture. Les espèces bactériennes seront identifiées puis l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques sera évaluée. Le caractère clonal des souches de staphylocoques dorés et d'entérobactéries identifiées sera établi à l'issue de ce processus.

Grâce aux données collectées et au développement d'outils informatiques et de méthodologies statistiques adaptées par les équipes de l'INRIA, de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, les chercheurs espèrent être en mesure d'estimer la part relative de l'exposition aux antibiotiques et des contacts humains dans la propagation des infections nosocomiales de staphylocoques dorés et entérobactéries. Il s'agira également de déterminer les souches bactériennes les plus aptes à se disséminer et ensuite d'identifier chez ces bactéries les facteurs génétiques impliqués dans l'aptitude épidémique de ces bactéries.

La suite du projet i-Bird

A l'issue de cette première étude, une seconde phase se déroulera dans deux unités de réanimation des hôpitaux de l'AP-HP et de Versailles.

« *Les résultats de ce projet unique au monde, pourront entraîner d'importantes innovations en termes de politique de lutte contre les infections nosocomiales, de politique de prévention, de politique antibiotique au sein des établissements de santé et d'aide à l'investigation d'épidémies nosocomiales* » conclut Didier Guillemot.

Pour en savoir plus :

Film de la vidéothèque INRIA

<http://videotheque.inria.fr/videotheque/doc/582>

Contact chercheur :

Didier Guillemot

Responsable du laboratoire Pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses de l'Institut Pasteur ; Unité Inserm 657 « Pharmacoépidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations.

Professeur à l'Université de Versailles Saint Quentin, Praticien Hospitalier à l'APHP

Email : didier.guillemot@pasteur.fr

Tel : 01 45 68 82 99

Contacts presse :

Inserm

Priscille Rivière

presse@inserm.fr

☎ 01 44 23 60 97

GolinHarris pour l'INRIA

Cécile Lardillon

cecile.lardillon@golinharris.com

☎ 01 40 41 54 83

Institut Pasteur

Corinne Jamma

cjamma@pasteur.fr

☎ 01 40 61 33 41

Hôpital Maritime de Berck sur mer (APHP)

Sylvie Blua

sylvie.blua@rpc.aphp.fr

☎ 01 47 10 78 05

Au cœur de l'expérimentation : les capteurs de contacts

Afin de mieux appréhender et modéliser la résistance des bactéries aux antibiotiques mais aussi d'être en mesure de mieux comprendre à quelle vitesse et avec quelle intensité une épidémie peut se propager au sein d'un hôpital, l'évaluation du nombre de contacts entre les personnes, premier vecteur de la contagion, est primordial. Pour enregistrer ces contacts, des chercheurs de l'INRIA, sous la direction du professeur Eric Fleury (ENS Lyon, équipe D-NET INRIA), ont mis au point un capteur. Conception matérielle de ce capteur, développement du logiciel embarqué mais aussi déploiement de l'infrastructure de gestion ont ainsi été réalisés par l'INRIA (équipes D-NET et ARES du centre de recherche INRIA Grenoble - Rhône Alpes).

Principe et fonctionnement

Un capteur est un petit appareil électronique émetteur/récepteur composé principalement d'un microcontrôleur, d'une mémoire flash et d'une interface radio. Doté d'un identifiant unique, il envoie périodiquement un message dans les airs par onde radio de très faible puissance.

Quand un autre capteur est à proximité, il reçoit ce message qui s'enregistre au niveau de sa mémoire flash comme une date de contact. Cet envoi de message se répète périodiquement, à l'infini, sur chaque capteur. Chaque capteur enregistre donc la date à laquelle un autre capteur a été en contact avec lui. Il garde en mémoire la liste des contacts sous la forme "tel jour à telle heure, le capteur X était en contact avec moi". Chaque enregistrement dans la mémoire flash conserve aussi la qualité du signal reçu. Ceci permet d'obtenir une information qualitative sur la proximité des deux capteurs.



Crédit photo INRIA/ S D'Alu

Quand les capteurs passent à côté de stations fixes (bases informatisées d'enregistrement et de contrôle des capteurs installées dans les postes de soin), ces bornes sont en mesure de vérifier l'état de leur mémoire, de la charge de leur batterie et aussi de leur demander de leur envoyer les dernières informations sauvegardées.

Le dispositif de mesure ainsi mis en place permet une gestion passive régulière et un suivi du bon fonctionnement des capteurs tout au long de la journée.

Les capteurs peuvent aussi être interrogeables par un PC de gestion ou un ordinateur portable afin de vérifier le niveau de batterie ou de détecter une quelconque anomalie. Un PC de gestion est ainsi déployé dans chaque salle de soin de l'hôpital où le passage du personnel est régulier.

Les capteurs remis au début de l'expérimentation sont vierges de tout enregistrement. L'ensemble des personnes participant à l'expérience au sein de l'hôpital, soit plus de 800, portent un capteur durant toute leur période de présence. En fin d'expérimentation, les capteurs sont récupérés pour être connectés physiquement à un serveur afin d'y sauvegarder les données acquises pendant l'expérimentation. La mémoire du capteur est alors réinitialisée. L'autonomie prévue des capteurs permet de couvrir la totalité de l'expérimentation.

Ergonomique et de petite taille, les capteurs peuvent être portés au poignet, au bras ou à la cheville grâce à un bracelet d'identification hospitalier. Ils peuvent également être placés en pendentif ou dans une poche de vêtement selon l'usage, permettant de minimiser la gêne occasionnée par leur présence.

Les partenaires

Inserm

Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche et du ministère de la Santé.

Avec un budget 2008 de 750 M€, l'Inserm soutient plus de 300 laboratoires répartis sur le territoire français. L'ensemble des équipes regroupe plus de 13 000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, gestionnaires...

L'Inserm, organisme entièrement dédié à la recherche biologique, médicale et en santé des populations, se positionne sur l'ensemble du parcours allant du laboratoire de recherche au lit du patient. Il organise la coordination nationale de cette recherche au sein d'instituts thématiques :

- Cancer
- Circulation, métabolisme, nutrition
- Génétique et développement
- Immunologie, hématologie, pneumologie
- Maladies infectieuses
- Neurosciences, neurologie, psychiatrie
- Santé publique
- Technologies pour la santé

L'Inserm est membre de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, fondée en avril 2009 avec le CNRS, l'Inserm, le CEA, l'Inra, l'Inria, l'IRD, l'Institut Pasteur et la Conférence des Présidents d'Université (CPU). Il s'agit ainsi de renforcer la position de la recherche française dans ce secteur par une programmation concertée.

A propos de l'Institut Pasteur

Centre de recherche en biologie de renommée internationale, l'Institut Pasteur est une fondation privée reconnue d'utilité publique, à but non lucratif, créé en 1887. Sur son campus parisien, parallèlement à des recherches sur le fonctionnement du vivant, une grande partie des travaux est consacrée à l'étude des maladies infectieuses (sida, chikungunya, paludisme, grippe ...), qui menacent la santé mondiale, de maladies génétiques, neuro-dégénératives ou de certains cancers. Au total, 2 600 personnes travaillent à l'Institut Pasteur à Paris, où sont installés 130 laboratoires de recherche. Par ailleurs, 21 Centres Nationaux de Référence, observatoires de maladies infectieuses désignés par le ministère de la Santé, et 8 Centre Collaborateurs de l'OMS se trouvent à l'Institut Pasteur, qui assure donc parallèlement à sa mission de recherche des missions de santé publique. L'Institut Pasteur est au cœur d'un Réseau international qui regroupe 32 instituts sur les 5 continents.

www.pasteur.fr

INRIA

Établissement public à caractère scientifique et technologique, sous tutelle des ministères chargés de la Recherche et de l'Industrie. Dirigeants : Michel COSNARD, Pdg de l'INRIA – Jean-Pierre VERJUS, directeur général adjoint. Budget annuel (2009) : 200 M€ dont 21% de ressources propres. Centres régionaux de recherche : Paris - Rocquencourt, Sophia Antipolis – Méditerranée, Grenoble – Rhône-Alpes, Nancy – Grand Est, Rennes – Bretagne Atlantique, Bordeaux – Sud Ouest, Lille – Nord Europe, Saclay – Île-de-France. 2800 chercheurs, dont plus de 1000 doctorants, travaillant dans plus de 160 équipes-projets dont la plupart sont communes avec d'autres organismes, des grandes écoles, des universités.

790 contrats de recherche actifs. 79 équipes associées dans le monde. 94 entreprises créées depuis 1984.

Pour en savoir plus : www.inria.fr

APHP - Hôpital Maritime de Berck-sur-mer

Créé en 1861, l'hôpital Maritime de Berck-sur-Mer est un des 37 hôpitaux ou groupes hospitaliers de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, (AP-HP), qui constitue depuis 2005, avec l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches (92) un Groupe Hospitalier (Directeur : Jean-Michel Péan - Chef de service : Pr Pierre Denys, PU-PH).

Hôpital de Médecine Physique et de Réadaptation de 200 lits, il est spécialisé dans la prise en charge de patients lourdement handicapés, ayant une durée moyenne de séjour longue (deux mois). Les pathologies prises en charge en moyen séjour rééducation relèvent de la neurologie, de la traumatologie, de l'orthopédie et de la nutrition.