

# « Best of » de la littérature « Méthode et Méthodologique »

---

Philippe Vanhems

Service d'Hygiène Hospitalière, Epidémiologie, Infectiovigilance,  
Prévention, Hospices Civils de Lyon

Laboratoires des Pathogènes Emergents

Centre Internationale de Recherche en Infectiologie, Lyon

[Philippe.vanhems@chu-lyon.fr](mailto:Philippe.vanhems@chu-lyon.fr)



# Spatial methods for infectious disease outbreak investigations: systematic literature review

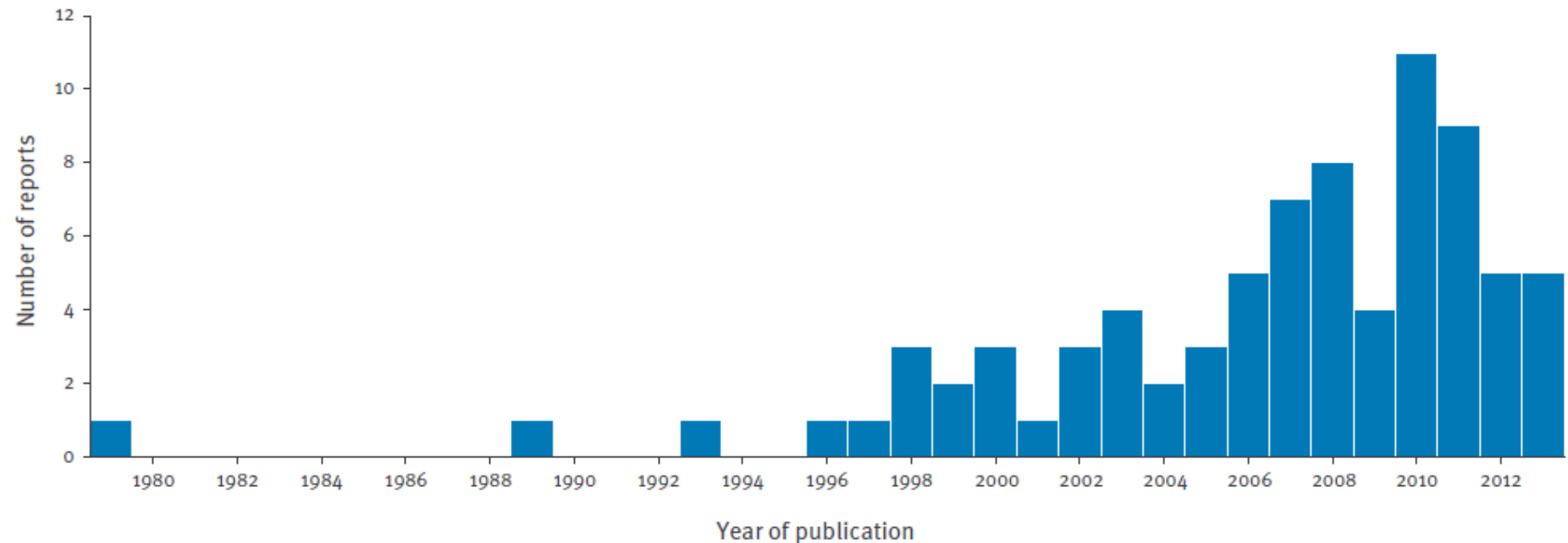
Smith *et al. Euro Surveill.* (2015)

---



Revue de 80 articles

Reports of outbreak investigations using spatial methods (n = 80)



## **Justification**

- Tendance vers des analyses plutôt ciblées sur les individus et le temps que l'espace
- Développement des outils de diagnostic moléculaire

## **Outils**

- GIS (SIG=système d'information géographique) et approches descriptives
- Analyse et identification de clusters au moyen de méthodes de géostatistiques
- Modélisation

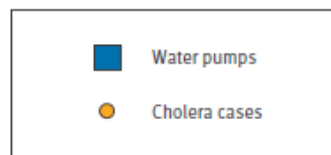
## **Objectif**

Revue : visualisation spatiale et analyses statistiques

# Maps of John Snow's cholera outbreak investigation in London in 1854

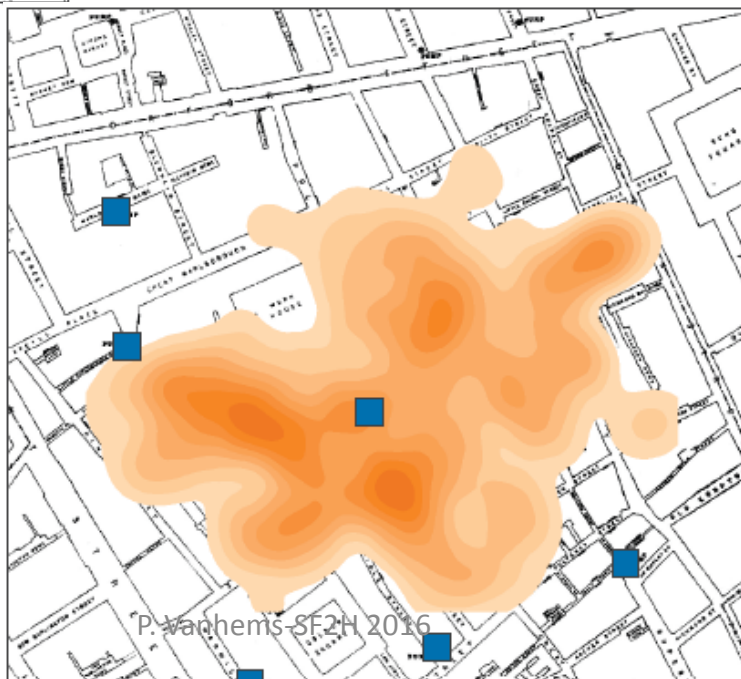


A: Dot map of case locations

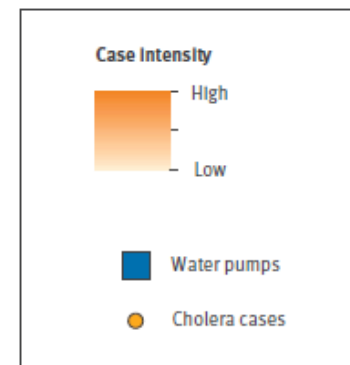


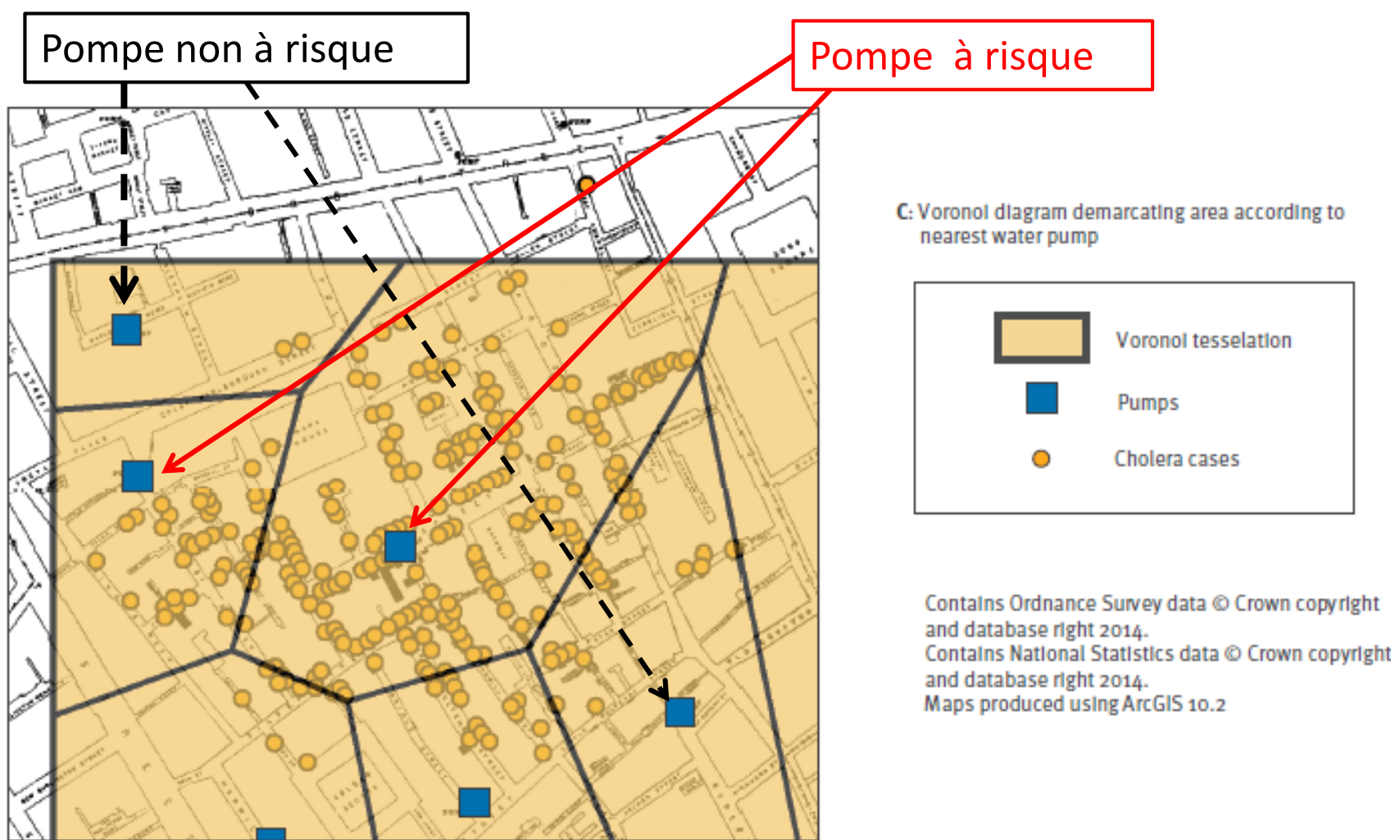
0.25

Kilometers



B: Smoothed Intensity of case locations





**Diagramme de Voronoï** est un découpage du plan (pavage) en cellules à partir d'un ensemble discret de points appelés « germes ». **Chaque cellule enferme un seul germe**, et forme l'ensemble des points du plan plus proches de ce germe que de tous les autres. **La cellule représente en quelque sorte la « zone d'influence » du germe.**

Method category	n (prospective, retrospective)	Method	n	References
Visualisation	80 (39, 41)	Dot map	68	[11,18-28,30-36,38,40-50,55,56,58-60,63,67-69,71-76,80,82-85,87-93,96-105]
		Thematic map	25	[18,19,21-23,28,29,38,41,42,45,46,50,60,68,70,74,80,82,89,91,93-95,103]
		Rate map	14	[20,30,44,45,49,50,57,63,70,76,79,81,90,101]
		Smoothed incidence map	13	[11,31,48-50,73,75,76,82,87,94,100,104]
		Case movement map	7	[24,26,32,40,47,59,63]
		Schematic map	6	[29,39,77,78,86,106]
		Standard deviation ellipse	4	[75,76,83,95]
		Origin-destination plot	1	[76]
		Velocity vector map	1	[94]
		Voronoi diagram	1	[30]
Spatial exploration	47 (28, 19)	Spatial case definition	32	[11,23,25-27,29,31-33,35,39-42,46,47,57-60,63,67-69,74,78,79,85,88,92,94,106]
		Source proximity	16	[11,32,35,39,40,46,50,57,60,67,69,74,82,88,89,103]
		Spatial case finding	8	[27,43,46,49,63,70,82,99]
		Spatial average	5	[34,74,83,92,95]
		Case-case distance	3	[23,69,97]
		Risk factor proximity	2	[21,23]
		Spatial social network analysis	1	[104]
Cluster	24 (8, 16)	Kulldorff's spatial/ spatiotemporal scan statistic	13	[25,31,35,38,43,46,49,56,84,87,94,95,104]
		Cuzick-Edwards <i>k</i> -nearest neighbour test/Jacquez's <i>k</i> -nearest neighbours for space time interaction	7	[31,36,55,85,87,94,95]
		Knox test	5	[31,48,87,95,96]
		<i>k</i> -function/space-time <i>k</i> -function	5	[49,73,87,94,96]
		Moran's I	4	[30,38,75,76]
		Nearest neighbour analysis	3	[30,76,95]
		Getis Ord <i>G</i> ( <i>d</i> ) statistic	2	[75,90]
		Barton-David's test	1	[96]
		Grimson test	1	[106]
		Oden's <i>I</i> pop	1	[94]
		Mantel's test	1	[95]
Spatial modelling	13 (3, 10)	Air dispersion modelling	7	[32,33,39,63,69,77,78]
		Environmental risk prediction model	2	[48,80]
		Kriging	2	[82,104]
		Empirical Bayes smoothing	1	[45]
		Geographical profiling	1	[34]

Reference	Infectious disease	Location	Publication year	Context	Prospective/retrospective	Spatial methods used	Stage of investigation*	Outcome summary
Kistemann [29]	Salmonellosis	Germany	2000	Hospital	P	Thematic maps; schematic map; spatial case definition	1, 3, 4, 7, 8	Identified functional relationship between cases; measures introduced to prevent future outbreaks
Sze-To [77]	Varicella	Hong Kong	2011	Hospital	R	Schematic map; air dispersion modelling	4, 5	Model matches epidemiological distribution of cases
Wong [39]	Influenza	Hong Kong	2010	Hospital	R	Schematic map; spatial case definition; source proximity; air dispersion modelling	3, 4, 5, 6	Proximity to air purifier associated with infection; suggests possible role for aerosol transmission
Yu [78]	SARS	Hong Kong	2005	Hospital	R	Schematic map; spatial case definition; air dispersion modelling	3, 4, 5	Attack rates higher in bays closer to index patient; suggests airborne transmission played important role
Turcios-Ruiz [106]	Necrotising enterocolitis	NA	2008	Hospital	P	Schematic map; spatial case definition; Grimson test	3, 4, 5	Clustering identified; suggested possible association with caregivers working in affected area

## Méthodes utilisées

- **Visualisation plane**: carte thématique (29), carte schématique (29, 39, 77, 78, 106)
- **Exploration spatiale**: définition spatiale de cas (29, 39, 78, 106)
- **Modélisation spatiale**: modèle de dispersion aérienne (39, 77, 78)

# Application des méthodes d'analyse spatiales lors des étapes d'investigation d'une épidémie

1. Establish the existence of an outbreak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visualise case distribution (e.g. dot map)</li> <li>• Identify and confirm clustering (e.g. spatial scan statistic)</li> </ul>
2. Confirm diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spatial methods alone cannot confirm diagnoses. Consider spatial epidemiology of infection to develop preliminary diagnostic hypotheses.</li> </ul>
3. Define and identify outbreak cases	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Set geographic limits in which cases are considered part of the outbreak (e.g. postcode area hospital ward)</li> <li>• Select controls in case-control study based on same geographic limits</li> <li>• Use maps to assist with active case finding</li> </ul>
4. Describe cases and develop hypotheses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visualise distribution of cases in relation to known risk factors or potential sources (e.g. rate map, thematic maps)</li> <li>• Describe progression of outbreak (e.g. dot maps at different stages, standard deviation ellipse)</li> <li>• Identify centre of outbreak (e.g. spatial mean)</li> <li>• Identify high-risk areas (e.g. attack rates in zones at different distances from potential sources)</li> <li>• Assess likelihood of potential sources (e.g. geographic profiling)</li> </ul>
5. Evaluate hypotheses and draw conclusions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test for overall clustering (e.g. k-nearest neighbour test)</li> <li>• Locate significant clusters (e.g. spatial scan statistic)</li> <li>• Identify significant trends in attack rates with distance from potential sources (e.g. linear regression of log-transformed attack rates)</li> </ul>
6. Compare with established facts	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calculate maximum dispersal distance from probable source to cases</li> <li>• Model concentrations of infected particles to understand transmission dynamics (e.g. computational fluid dynamics, NAME atmospheric modelling)</li> </ul>
7. Execute prevention measures	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spatial targeting of interventions to control outbreak (e.g. order to boil water in area served by contaminated reservoir)</li> <li>• Spatial targeting of health promotion campaigns (e.g. using postcodes on social networks)</li> <li>• Identify geographic areas at risk of future outbreaks (e.g. risk mapping)</li> </ul>
8. Communicate findings	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Use maps to communicate results to health officials/policymakers, to the public and in scientific journals</li> </ul>

**Des techniques de plus en plus sophistiquées et faciles d'accès**  
**Bien choisir sa méthode selon ses données et le but recherché**

## The application of genomics to tracing bacterial pathogen transmission

Nicholas J Croucher and Xavier Didelot

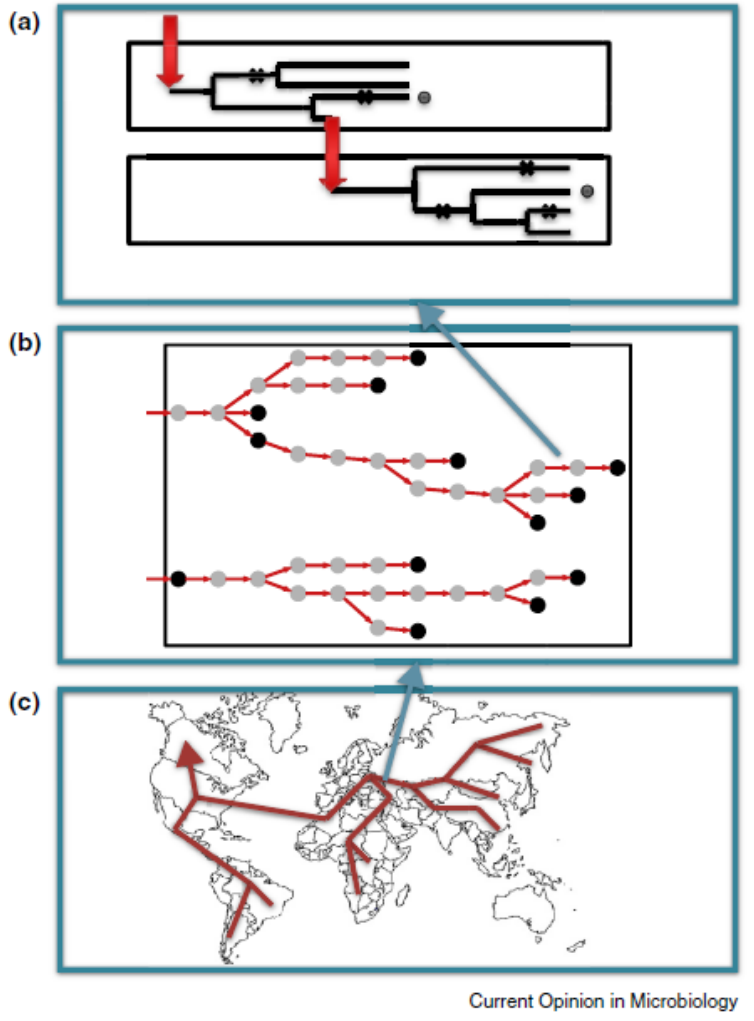


---

# Applications du séquençage génome complet

- Identification des individus intégrés dans la même chaîne de transmission
- Situations à risque de transmission directe
- Extension de l'épidémie nosocomiale
- Tendances épidémiques locales, régionales, mondiales,
- Evolution au long cours des phénomènes épidémiques

**Capacité à générer des données génétiques en 1 à 2 jours lors d'investigation**



Transmission directe « de proximité »

Transmission locale

Transmission « globale »

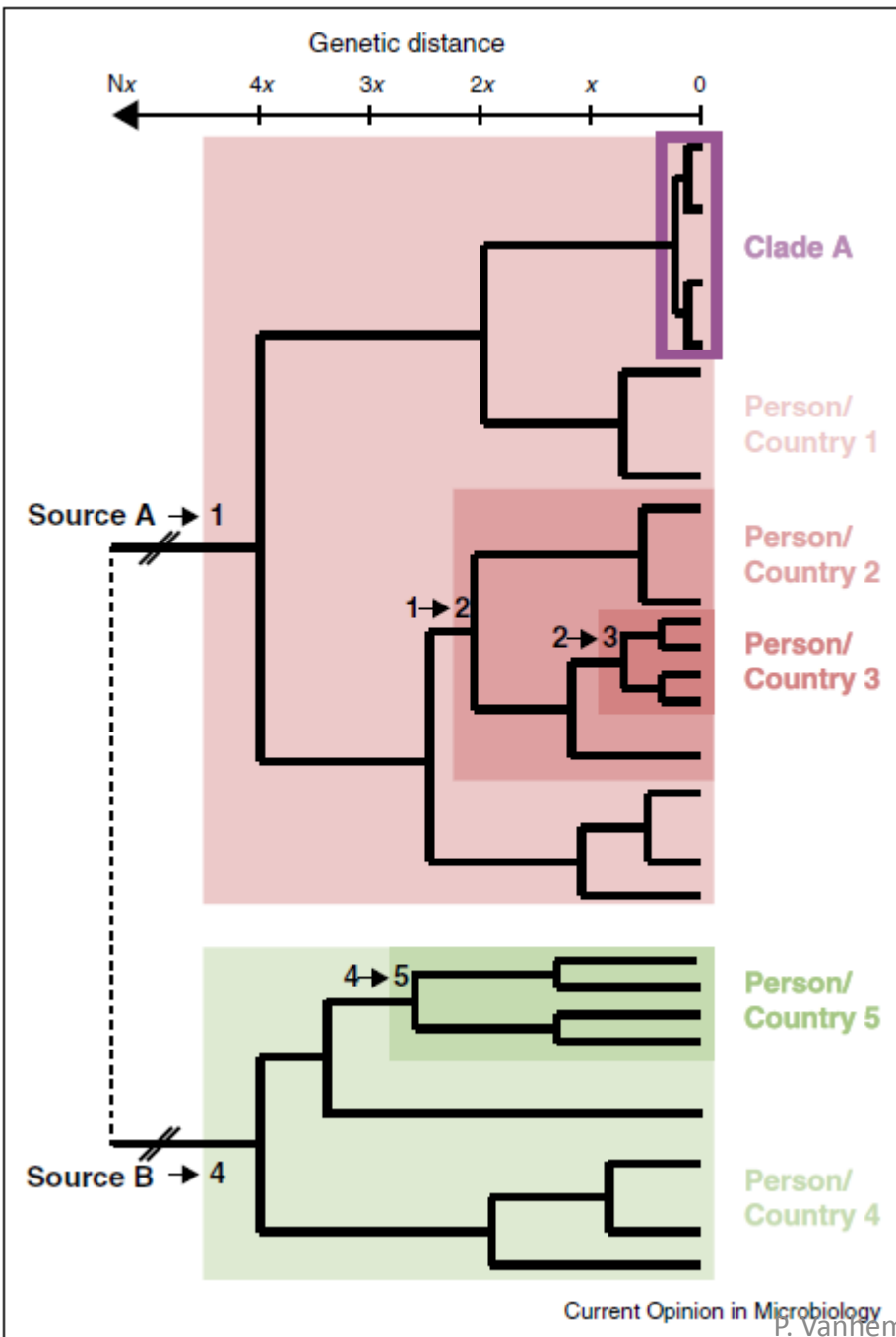
Conceptual representation of the three scales at which transmission is envisaged. **(a)** Direct transmission scale. Transmission events are shown as red arrows, and the trees represent within-host evolution including mutation events (black crosses). WGS data is typically collected for only one isolate per host (gray dots) at the time when the infection is detected and possibly eradicated. **(b)** Local transmission scale. WGS data is only available for a subset of infected hosts (black dots) that are interspersed within transmission chains composed mainly of unsampled hosts (gray dots). Multiple imports from external sources may have happened (two are shown here, represented by the leftmost arrows). **(c)** Global transmission scale.

# Transmission directe entre individus

- Différences génétiques entre chaque souche
- Superspreaders
- Source externe au cluster
- Ancêtres communs entre souches
- Variabilité de souches au cours de la chaîne de transmission
- Nuage de variabilité des souches (cloud of bacterial diversity) au sein du même individu

# Analyse d'une épidémie localisée

- Prélèvements que chez certains patients infectés
- Analyse de clusters pour trouver une source commune à différents épisodes épidémiques (exemples multiples pour le SARM)
- Transmissions cryptiques ou patients porteurs non liés à l'épidémie,
- Réservoirs



Origine et extension de l'épidémie

Bifurcation = transmission

Inférence possible

Calcul de la distance génétique (x)

- Plutôt longue : interprétation «+ simple »
- Plutôt courte : interprétation plus complexe

Horloge génétique

## En cas de pandémie

Permet de tracer avec exactitude l'extension et le trajet du pathogène

Etude sur le long terme de la dynamique de transmission

- Ex : *C. difficile* et *S. aureus* résistant aux fluoroquinolones

## Limites et perspectives

« Accessibilité » au matériel génétique des agents infectieux

Erreurs technologiques, de mesure, de calcul, limites bio-informatiques, effets du rythme des mutations

Sélection « naturelle » des souches

Valeur ajoutée en cas d'antibiogrammes discordants

Nécessité de données épidémiologiques complémentaires de qualité

Design prospectif > design rétrospectif



## Some Simple Nosocomial Disease Transmission Models

Fred Brauer

---

..... *Pas si simple*.....

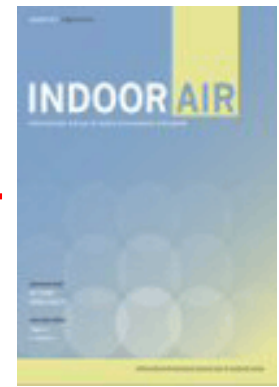
Modèle **S** (*Susceptibles*)–**I**–(*Infectieux*)–**R**–(*Guéris/immuns*) à compartiments

- Modèle 1 : transmission (Patients infectés hospitalisés + soignants + visiteurs)
- Modèle 2 : impact de mesure de contrôle d'une épidémie (Patients infectés hospitalisés + soignants + visiteurs + population générale)
- Modèle 3 : place des patients pauci-asymptomatiques dans l'évènement épidémique (Patients infectés hospitalisés + soignants + visiteurs + population générale répartie en infectés/susceptibles/immuns)

..... Mais modèle permettant de discriminer la contribution des soignants et des visiteurs

Descriptif et conceptuel > prédictif

# Modeling environmental contamination in hospital single- and four-bed rooms



**Abstract** Aerial dispersion of pathogens is recognized as a potential transmission route for hospital acquired infections; however, little is known

**M-F. King, C. J. Noakes,  
P. A. Sleigh**

*Indoor Air* 2015; 25: 694–707  
wileyonlinelibrary.com/journal/ina  
Printed in Singapore. All rights reserved

© 2015 The Authors. *Indoor Air* Published by John Wiley & Sons Ltd.

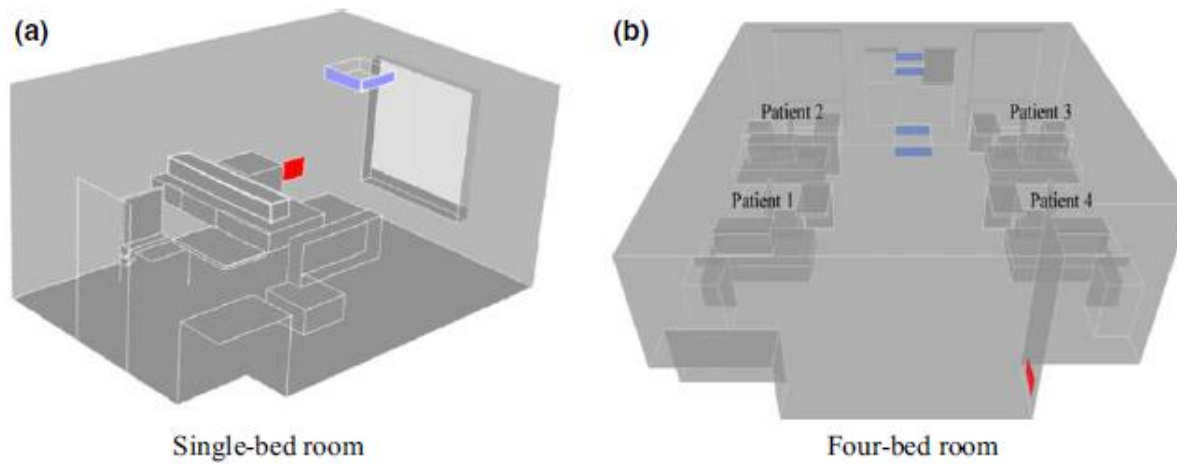
**INDOOR AIR**  
doi:10.1111/ina.12186

Modélisation des risques de contamination des mains des professionnels de santé par un pathogène aérosolisé puis déposé sur une surface

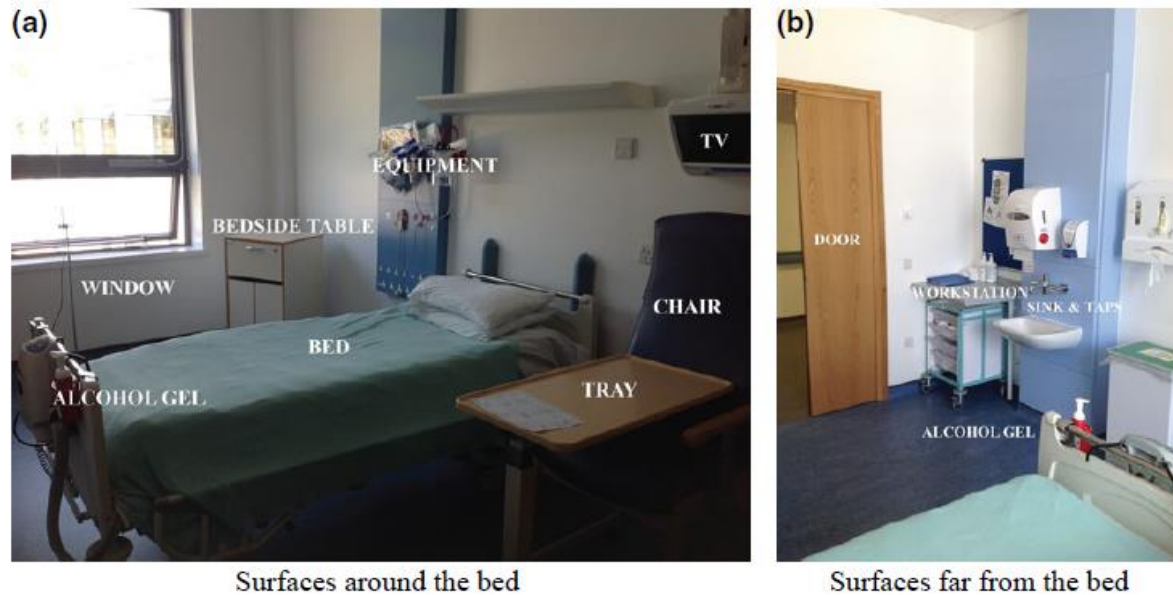
Comparaison : chambre à 1 lit vs chambre 4 lits (Infectés: 1/1 et 1/4)

Composantes du modèle :

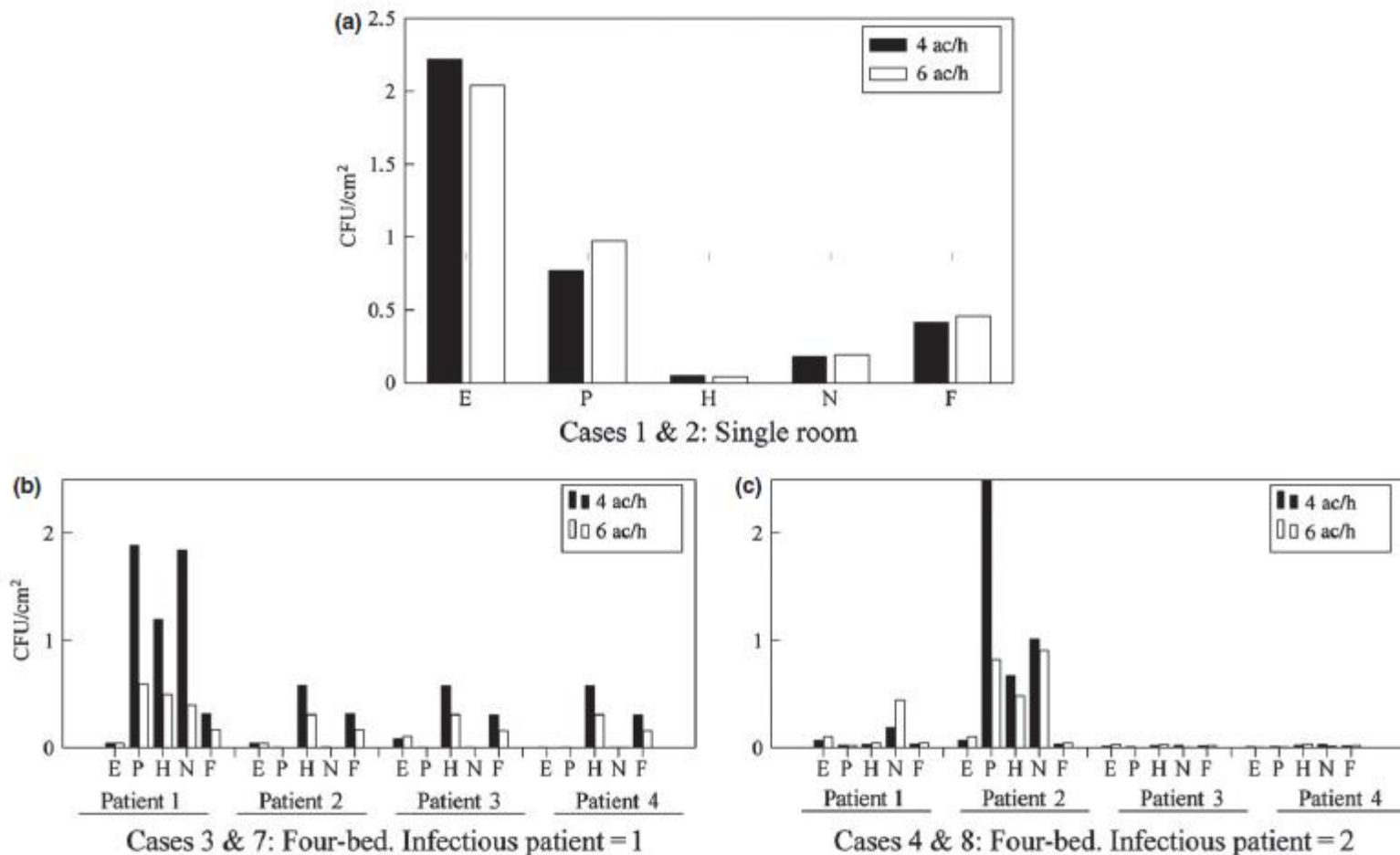
- Mécanique des fluides : simulation des mouvements d'air + ventilation
- Analyse de données sur les dépôts de particules et les schémas de contact entre les mains des professionnels et les surfaces obtenues via une étude hospitalière observationnelle et par un modèle simulant l'accrochement de pathogènes au derme



**Fig. 1** Typical room layouts from HBN04-01, as used in CFD simulations, showing simplified furniture arrangement, ceiling mounted supply and wall mounted extract. (a) single room and (b) four bed room



**Fig. 2** Typical location of surfaces in the single room which were monitored for HCW contacts. (a) room surfaces close to the bed and (b) surfaces close to the door



**Fig. 4** Predicted particle deposition (cfu/cm<sup>2</sup>) on horizontal surfaces within the single- and four-bed accommodation for an initial release of 10,000 cfu. Comparison shown between 4 ac/h and 6 ac/h for each case. (a) case 1 & 2 in the single room, (b) cases 3 & 7 the four-bed room where the infectious patient is in position 1, (c) cases 4 & 8 in the four-bed room where the infectious patient is position 2, (d) cases 5 & 9 in the four-bed room where the infectious patient is in position 3 and (e) cases 6 & 10 in the four-bed room where the infectious patient is in position 4. E = Equipment, P = Patient, H = Hygiene areas, N = Near-patient surfaces, F = Far-patient surfaces

- La contamination de l'environnement causée par le patient infecté est présente uniquement dans la première chambre (celle du patient infecté), et la FHA permet de supprimer la contamination des mains dans la majorité des cas, réduisant ainsi le risque de contaminer les surfaces des chambres suivantes.
- Dans le cas des chambres à 4 lits, la dissémination aérienne des micro-organismes jusqu'aux lits voisins entraîne une accumulation de micro-organismes sur les mains des soignants et un effet moindre de la FHA.
- La dissémination des MO est moindre avec une ventilation à 6 ac/h (par rapport à 4 ac/h) et si le patient infecté est placé près du système d'aspiration
- L'organisation de la chambre des patients a un rôle important sur le risque de dissémination d'IN

# Determinants of the Final Size and Case Rate of Nosocomial Outbreaks

Amy Hurford<sup>1,2\*</sup>, Alice L. Lin<sup>3a</sup>, Jianhong Wu<sup>4</sup>

---

**Objectif** : impact du type de pathogène et du mode de transmission sur la taille d'une épidémie et sa diffusion

**Méta-analyse** : 933 épidémies publiées entre 1956 et 2011 (<http://www.outbreak-database.com>), 14 agents infectieux et 8 modes de transmission

Transmission route

Species	air	env	equip	food	HCW	insect	PTP	multi	Total
Acin		20	33		11		7	31	102
C. diff		1	3		4		3	4	15
Enterob		6	24	3	6		2	5	46
Enteroc		20	4		22			6	52
E. coli		1		6	10		6	2	25
Hep B			32		19		5	12	68
Hep C		4	48		11		5	5	73
Klebs		5	18	1	14	1		3	42
Legion		50						1	51
Pseudo		30	48		21			9	108
Salm		5	2	19	11		7	13	57
Staph	4	10	9		119			11	153
Strep	8	6	5	1	28		7	2	57
Serr	1	6	41		20			16	84
Total	13	164	267	30	296	1	42	120	933



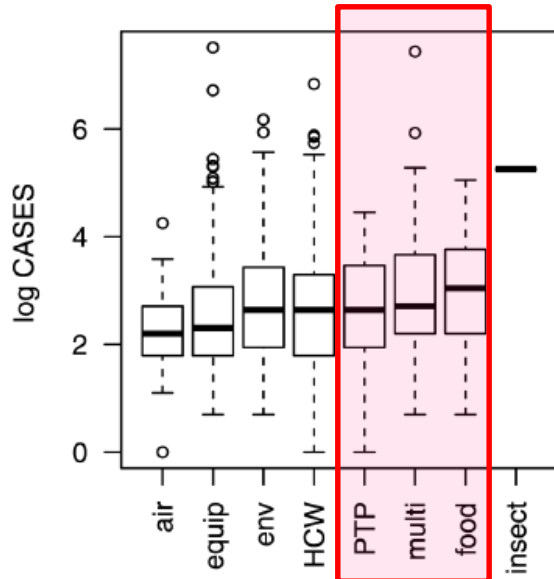
Journal of Hospital Infection (2000) 44: 13–17  
 Article no. jhin.1999.0650, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®



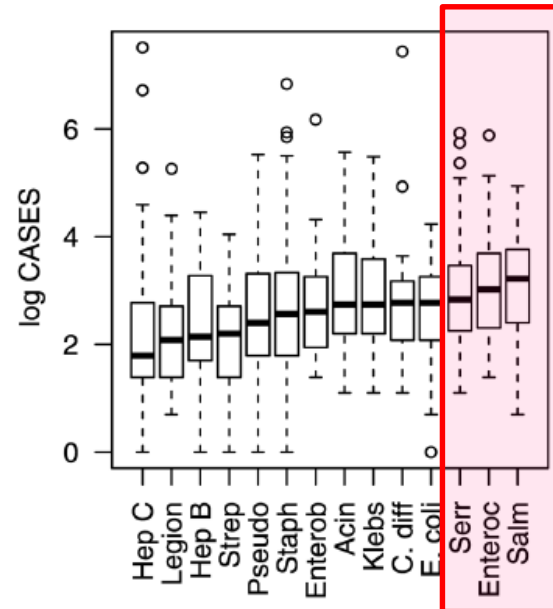
## Invasive disease due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: the possible role of cockroaches

M. F. Cotton\*, E. Wasserman†, C. H. Pieper\*, D. C. Theron‡, D. van Tubbergh†, G. Campbell§, F. C. Fang§, and J. Barnes‡

\*Departments of Paediatrics and Child Health, †Medical Microbiology and ‡Community Medicine, University of Stellenbosch and Tygerberg Hospital, 7505, South Africa, §Departments of Medicine, Pathology and Microbiology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO, U.S.A.

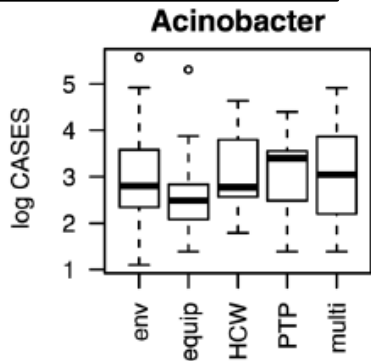


Transmission route

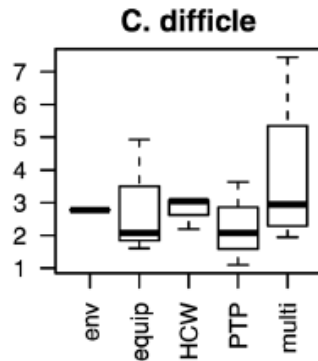


Species

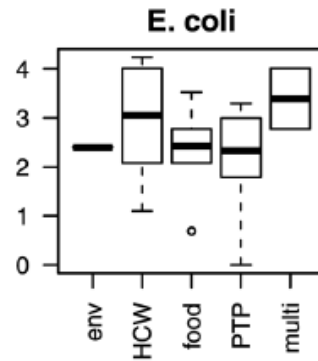
Analyse stratifiée



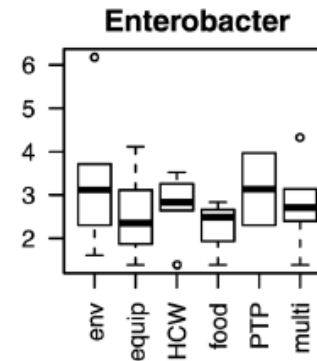
Acinobacter



C. difficile

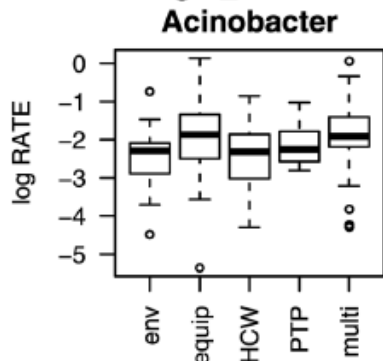


E. coli

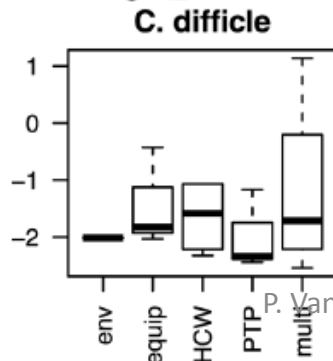


Enterobacter

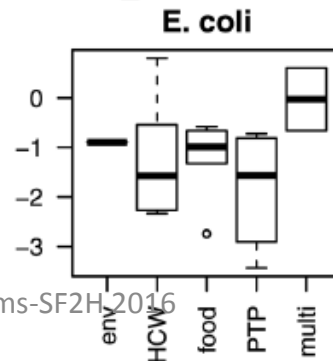
Etc.



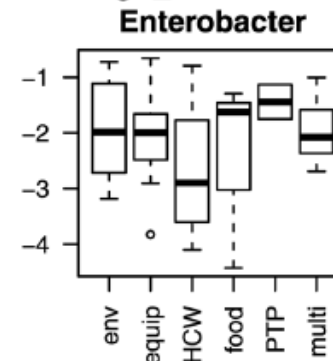
Acinobacter



C. difficile



E. coli



Enterobacter

Etc.

**ORIGINAL ARTICLE**

A full competing risk analysis of hospital-acquired infections  
can easily be performed by a case-cohort approach

Martin Wolkewitz<sup>a,\*</sup>, Mercedes Palomar-Martinez<sup>b</sup>, Pedro Olaechea-Astigarraga<sup>c</sup>,  
Francisco Alvarez-Lerma<sup>d</sup>, Martin Schumacher<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute for Medical Biometry and Statistics, Center for Medical Biometry and Medical Informatics, Medical Center University of Freiburg,  
Stefan-Meier-Str. 26, 79104 Freiburg, Germany*

<sup>b</sup>*ICU Department University Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain and Universitat Autònoma de Barcelona, Spain*

<sup>c</sup>*Service of Intensive Care Medicine, Hospital de Galdakao-Usansolo, Labeaga s/n. 48960. Galdakao, Bizkaia, Spain*

<sup>d</sup>*Service of Intensive Care Medicine, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona IMIM (GREPAC - Grup Recerca Patologia  
Crítica) Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona, Spain*

Accepted 18 November 2015; Published online xxxx

Deux événements sont dit compétitifs (ou concurrents) s'ils ne sont pas indépendants et que l'apparition de l'un empêche la réalisation de l'autre.

Un décès empêche l'apparition d'une maladie = Risque compétitif

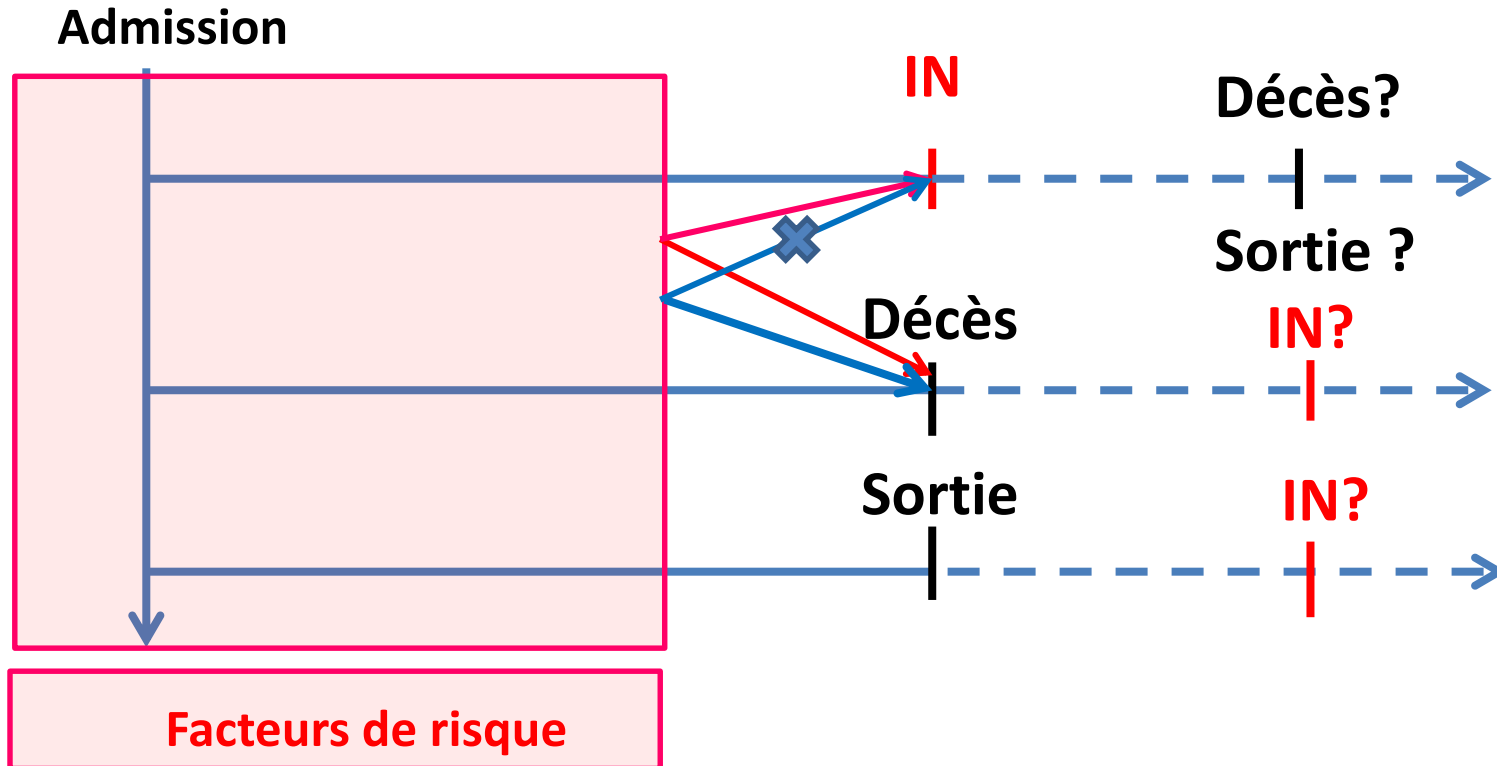
<http://www.sfds.asso.fr/ressource.php?fct=ddoc&i=1678>

Plusieurs options sont envisageables :

1. Ignorer l'occurrence au cours du temps d'autres événements que celui d'intérêt.
2. Censurer les observations dès qu'un autre événement apparaît
3. Tenir compte de l'apparition d'autres événements

# A full competing risk analysis of hospital-acquired infections can easily be performed by a case-cohort approach

Wolkewitz *et al.* *Journal of Clinical Epidemiology* (2016)

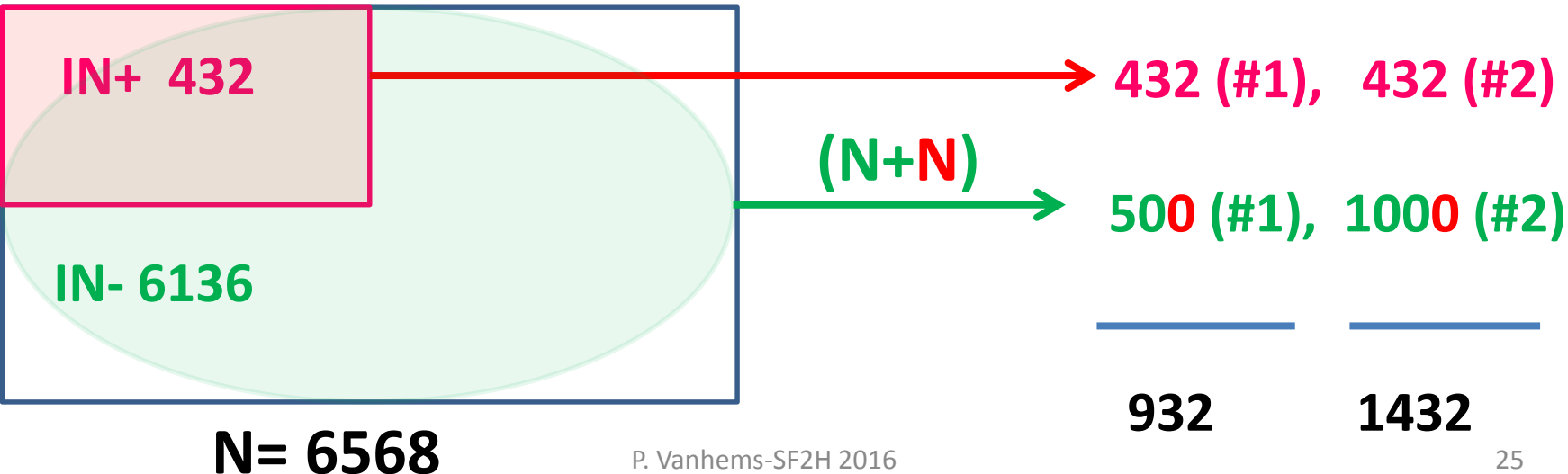


**IN = évènement dépendant du décès et de la durée de séjour?**  
Nécessité d'en tenir compte pour estimer le risque cumulé d'IN

# Population N=6,568 admissions

- 432 (6.6%) **IN**, 762 (11.7%) **décès** sans IN, 5 363 (81.7%) **sorties** sans IN, et 10 censures administratives
- Facteur de risque : **score APACHE**  
154 admissions (3,45%) ont présenté une IN pour des patients avec APACHE≤15 (N=4463) vs 278 admissions (13,2%) avec APACHE>15 (N=2105)

- Mise en place d'une **méthode cas-cohorte** dans 2 services de soins intensifs



**Table 1.** Event-specific hazard ratios with 95% confidence intervals in brackets

<b>Event-specific regression modeling using the full cohort</b> ←			
APACHE score "> 15" vs. "≤15"	Infection 1.56 (1.28–1.92)	Death w/o infection 5.37 (4.46–6.47)	Discharge w/o infection 0.35 (0.32–0.37)
<b>Event-specific regression modeling using the case cohort/subcohort (size of subcohort = 500)</b> ←			
APACHE score "> 15" vs. "≤15"	Infection (via case cohort) 1.57 (1.06–2.31)	Death w/o infection (via subcohort) 5.58 (2.79–11.14)	Discharge w/o infection (via subcohort) 0.34 (0.26–0.43)
<b>Event-specific regression modeling using the case cohort/subcohort (size of subcohort = 1,000)</b> ←			
APACHE score "> 15" vs. "≤15"	Infection (via case cohort) 1.57 (1.16–2.14)	Death w/o infection (via subcohort) 5.58 (3.43–9.09)	Discharge w/o infection (via subcohort) 0.35 (0.29–0.41)

*Abbreviation:* APACHE, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation.

When using the case-cohort/subcohort designs, we considered two subcohort sizes ( $n = 500$  and  $n = 1,000$ ); we performed 100 runs and displayed the averaged estimates.

**Table 1.** Event-specific hazard ratios with 95% confidence intervals in brackets

<b>Event-specific regression modeling using the full cohort</b> ←			
APACHE score "> 15" vs. "≤15"	Infection 1.56 (1.28–1.92)	Death w/o infection 5.37 (4.46–6.47)	Discharge w/o infection 0.35 (0.32–0.37)
<b>Event-specific regression modeling using the case cohort/subcohort (size of subcohort = 500)</b> ←			
APACHE score "> 15" vs. "≤15"	Infection (via case cohort) 1.57 (1.06–2.31)	Death w/o infection (via subcohort) 5.58 (2.79–11.14)	Discharge w/o infection (via subcohort) 0.34 (0.26–0.43)
<b>Event-specific regression modeling using the case cohort/subcohort (size of subcohort = 1,000)</b> ←			
APACHE score "> 15" vs. "≤15"	Infection (via case cohort) 1.57 (1.16–2.14)	Death w/o infection (via subcohort) 5.58 (3.43–9.09)	Discharge w/o infection (via subcohort) 0.35 (0.29–0.41)

*Abbreviation:* APACHE, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation.

When using the case-cohort/subcohort designs, we considered two subcohort sizes ( $n = 500$  and  $n = 1,000$ ); we performed 100 runs and displayed the averaged estimates.

**Table 2.** Subdistribution hazard ratios with 95% confidence intervals in brackets

<b>Fine and Gray regression modeling using the full cohort</b> ←			
APACHE score "> 15" vs. "≤15"	Infection 4.02 (3.30–4.89)	Death w/o infection 10.62 (8.85–12.74)	Discharge w/o infection 0.31 (0.29–0.33)
<b>Fine and Gray regression modeling using the case cohort/subcohort (size of subcohort = 500)</b> ←			
APACHE score "> 15" vs. "≤15"	Infection (via case cohort) 4.00 (3.06–5.24)	Death w/o infection (via subcohort) 11.03 (5.6–21.74)	Discharge w/o infection (via subcohort) 0.30 (0.24–0.39)
<b>Fine and Gray regression modeling using the case cohort/subcohort (size of subcohort = 1,000)</b> ←			
APACHE score "> 15" vs. "≤15"	Infection (via case cohort) 3.97 (3.15–5.01)	Death w/o infection (via subcohort) 10.92 (6.77–17.63)	Discharge w/o infection (via subcohort) 0.31 (0.26–0.37)

*Abbreviation:* APACHE, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation.

When using the case-cohort/subcohort designs, we considered two subcohort sizes ( $n = 500$  and  $n = 1,000$ ); we performed 100 runs and displayed the averaged estimates.

# Conclusion

---

- Les événements concurrents (décès et sortie de service) jouent un rôle important dans la compréhension des facteurs de risque d'IN
- L'approche cas-cohorte permet d'étudier les RR et les risques cumulés d'IN en tenant compte des événements concurrents en utilisant un effectif réduit
- L'approche cas-cohorte fournit plus de détails sur les effets des facteurs de risque directs et indirects d'IN par rapport à une approche cas-témoins nichée classique
- L'approche cas-cohorte est recommandée pour des études de risque basées sur effectif réduit

# Remerciements

---

- Julien Berra
- Elodie Marion-Munier
- Marion Barets

