



INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

L'investigation des phénomènes épidémiques : théorie et terrain

A Mailles

Département Maladies Infectieuses, Institut de Veille Sanitaire

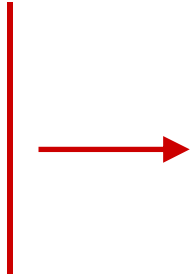
Définitions

- « Plus de cas d'une maladie en un temps et lieu donnés qu'à l'accoutumée »
- Plus ?
 - combien ?
 - Plus = trop ?
 - Existe-t-il un seuil d'alerte ?
- Maladie infectieuse ou non, connue ou non
- Unités de temps et de lieu définies
- « Accoutumé » : suppose un taux de base connu

Terminologie

- Différents termes
 - « Cluster » = agrégat : concentration temporo- spatiale de cas perçue comme élevée
 - "Outbreak" = "éclosion" : cassure (rupture) brutale de la tendance
 - "Epidemic" = épidémie
 - Pandémie
- Nuances importantes
 - Agrégat : y a t'il vraiment excès de cas ?
 - Eclosion et épidémie : excès de cas
- « Tabou » du terme épidémie

Pourquoi investiguer une épidémie ?

- Ecllosion = n'est pas le fait du hasard
 - agent
 - hôte
 - environnement

déséquilibre
- Comprendre ce qui s'est passé afin de :
 - maîtriser (contrôler) l'épidémie
 - améliorer les connaissances
 - maîtrise des risques
 - "éduquer"

L'investigation

Contraintes

- Temps :
 - malades, décès
 - urgence, menace
- Pression :
 - de la communauté, des médias
 - des décideurs, des politiques
- Multidisciplinarité :
 - épidémiologistes,
 - cliniciens,
 - microbiologistes, toxicologues, vétérinaires ...
- Intérêts et avis quelquefois divergents

Démarche

- Pas de la médecine individuelle
- Approche épidémiologique :
 1. Décrire et mesurer
 - description du problème, contexte, population...
 - numérateur (cas) / dénominateur = taux
 - malades / non malades
 - taux de maladie selon l'exposition
 - taux d'exposition selon la maladie
 2. Démarche déductive et comparative

Nature rétrospective de l'enquête

- Délai de détection/intervention variable (trop tard ?)
- Biais possibles
 - d'information
 - erreurs de classification
- Jamais trop tard, mais plus difficile
 - Biais de mémoire
 - Données déjà disponibles plus « fiables » (dossiers médicaux) ?

Les étapes d'une investigation

- Y a-t-il vraiment épidémie ?
- De quelle maladie parle-t-on ?
- Trouver les cas !
- Quand ?
- Où ?
- Qui ?

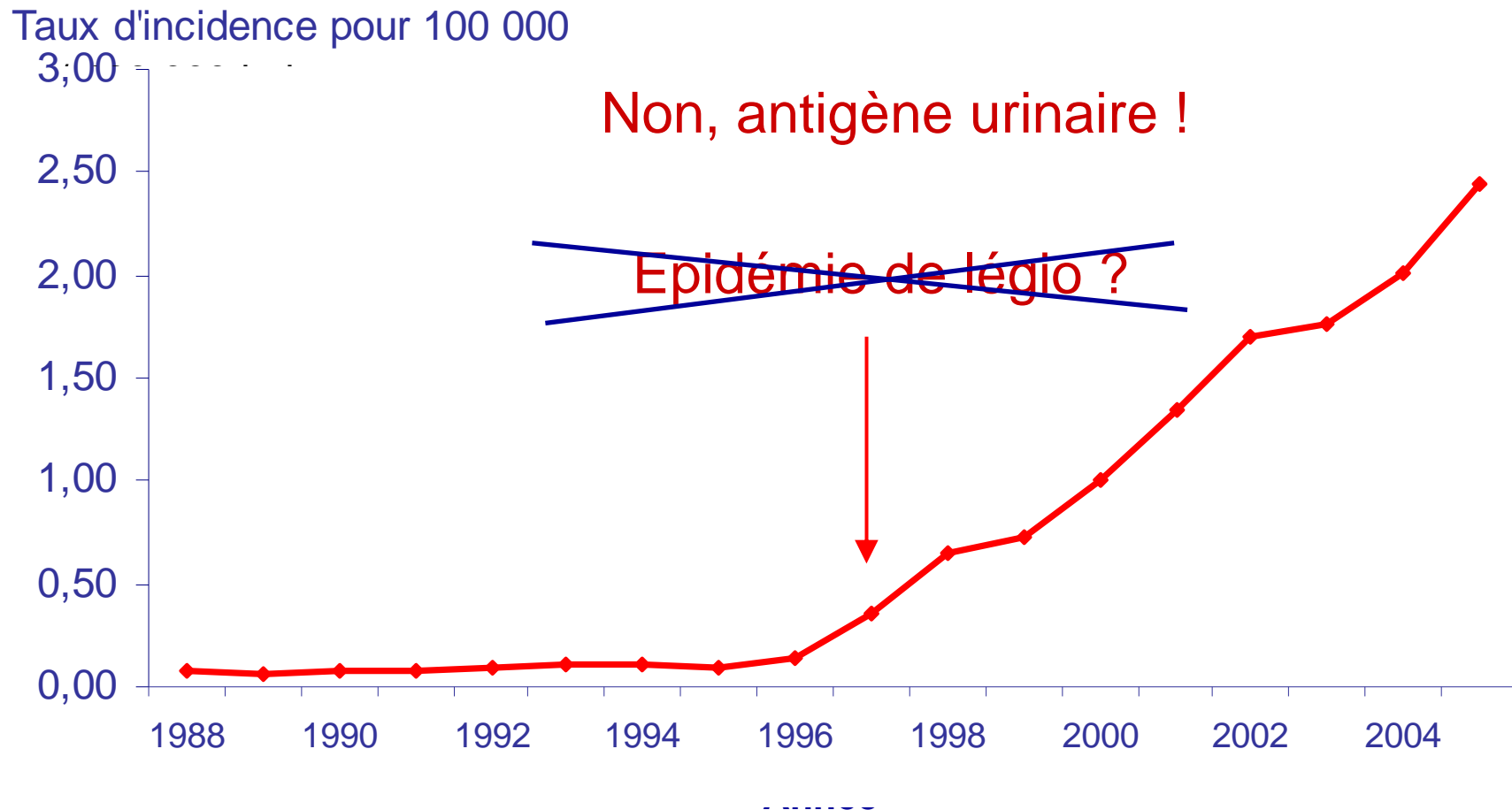
Description temps, lieu, personne

- Développer une (des) hypothèse(s)
- Tester l' (les) hypothèse(s)
- Enquête environnementale et microbiologique
- Maîtriser l'épidémie
- Analyse approfondie et rapport
- Mesures de prévention

Etablir l'existence de l'épidémie

- « Signal » \neq épidémie
- Plus de cas que l'on en attend en un lieu donné pendant une période donnée
 - Connaître le « bruit de fond »
 - seuil d'alerte chiffrable ?
 - Paramètre très variable selon la maladie
- Attention :
 - variations saisonnières
 - Biais de surveillance
 - biais de diagnostic (nouvelle technique ...)
 - erreur de diagnostic (vraies "fausses épidémies")

Evolution de l'incidence de la légionellose France, 1988 – 2005 (source : DO)



Epidémie d'infections à *Salmonella diarizonae*, 2008

Cas	Région d'isolement	Tranche d'âge	Sexe	Date d'isolement	Site d'isolement	Raison du prélèvement	Infection clinique
1	Sud-Ouest	50-60	M	Janvier 2008	Biopsie médiastinale	systématique	Non
2	Région parisienne	70-80	F	Janvier 2008	Cathéter artériel	systématique	Non
3	Région parisienne	50-60	F	Janvier 2008	Intra-articulaire	systématique	Non
4	Sud-Ouest	60-70	F	Février 2008	Hématome de paroi abdominale	systématique	Non
5	Sud-Ouest	50-60	M	Mars 2008	Cathéter veineux central	systématique	Non
6	Nord-Ouest	Nouveau-né	?	Mai 2008	liquide gastrique	systématique	Non
7	Sud-Ouest	20-30	M	Avril 2008	Liquide Pleural	systématique	Non
8	Sud-Est	Nouveau-né	F	Avril 2008	Cathéter ombilical	systématique	Non
9	Nord-Est	50-60	F	Mai 2008	Expectoration bronchique	systématique	Non
10	Région parisienne	50-60	M	Mai 2008	Lésion cutanée	systématique	Non

Hypothèses ?

- Alimentaire?.....Non
- Transmission de personne à personne?.....Non
- Transmission nosocomiale?.....Non
- Matériel chirurgical commun contaminé?.....Non

????

De quelle maladie s'agit-il ?

- **Définition de cas**
 - adaptée à l'objectif
 - simple, utilisable par tout le monde
 - sensible et spécifique
 - critère de temps, de lieu et de personne
- **Exemple** : au moins 3 selles liquides par 24 heures pendant au moins un jour chez un élève de l'école A, entre le 12 et 18 mai 1992

Sensible et/ou spécifique ?

- Définition avec différents niveaux de certitude
- Ex : Salmonellose à *Salmonella* Enteritidis :
 - certain : culture positive à *S. Enteritidis*
 - probable : diarrhée + fièvre $>38^{\circ}5$ + douleurs abdominales
 - possible : au moins 2 des 3 ci-dessus
- Recherche des cas : cas certains, probables et possibles
→ quantifier l'épidémie
- Enquête analytique (cas-témoins ou cohorte) :
 - éviter les faux cas dans le groupe des malades
 - éviter les cas dans les témoins (formes asymptomatiques)

La recherche des cas

- Quantification et description de l'épidémie
- Mais pas forcément tous les cas
- Collectivité fermée *versus* communauté
- Privilégier les sources multiples si possible
 - laboratoires, hôpitaux, médecins...
 - mais aussi : enseignants, cas eux mêmes...
- Pour chaque cas : recueil de données → CNIL ± CPP
 - date de début des signes, âge, sexe, signes...
 - identité : nom, tel, adresse, médecin...

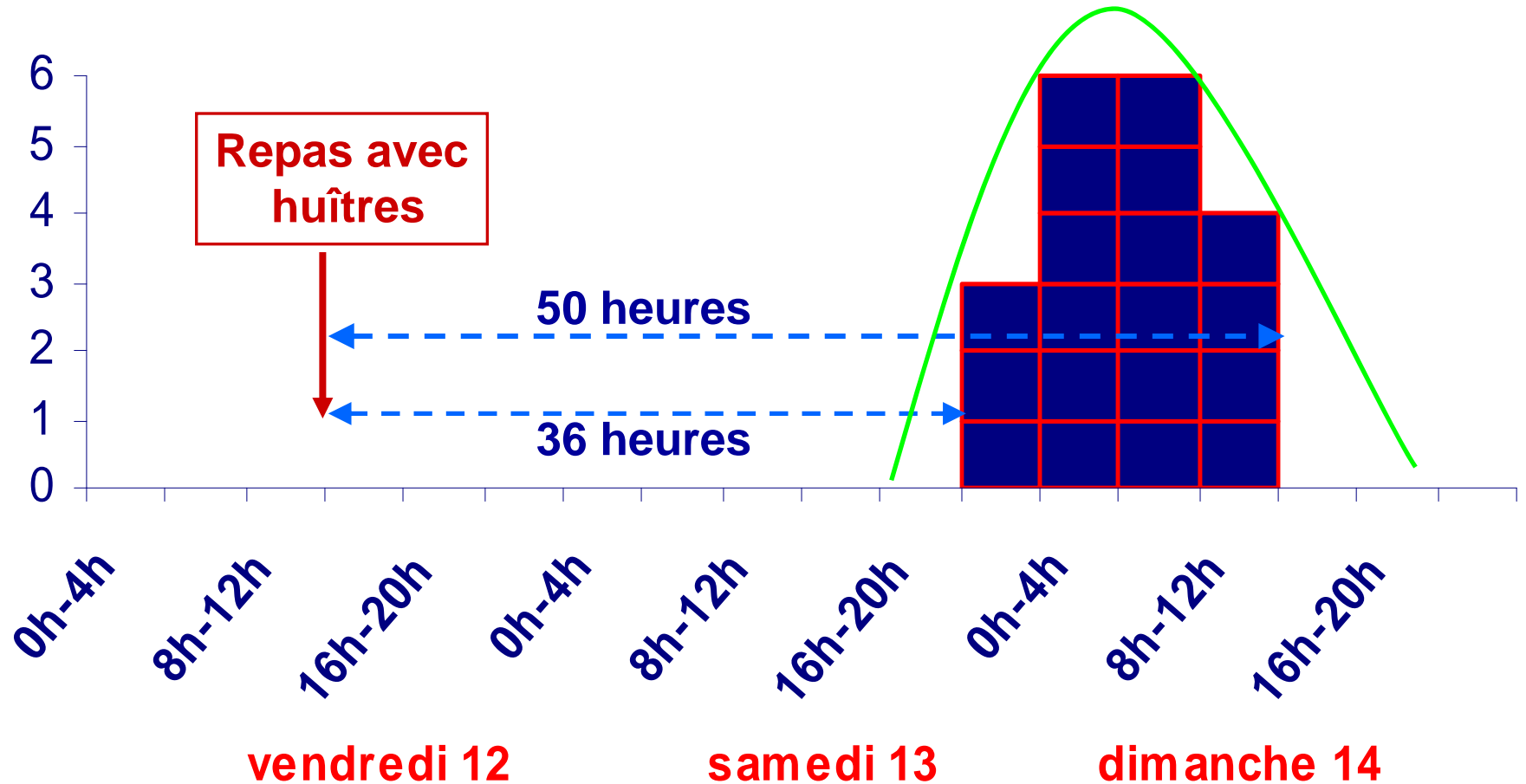
Personnes

- Qui est touché ?
- Age, sexe, profession, comportement (à risque ou non)...
- Raisonner en taux d'attaque
- Définir la population à risque
 - convives d'un repas, d'un banquet...
 - consommateur de viande de cheval crue
 - curistes fréquentant une station thermale
 - enfants fréquentant une crèche, une école

Temps : courbe épidémique

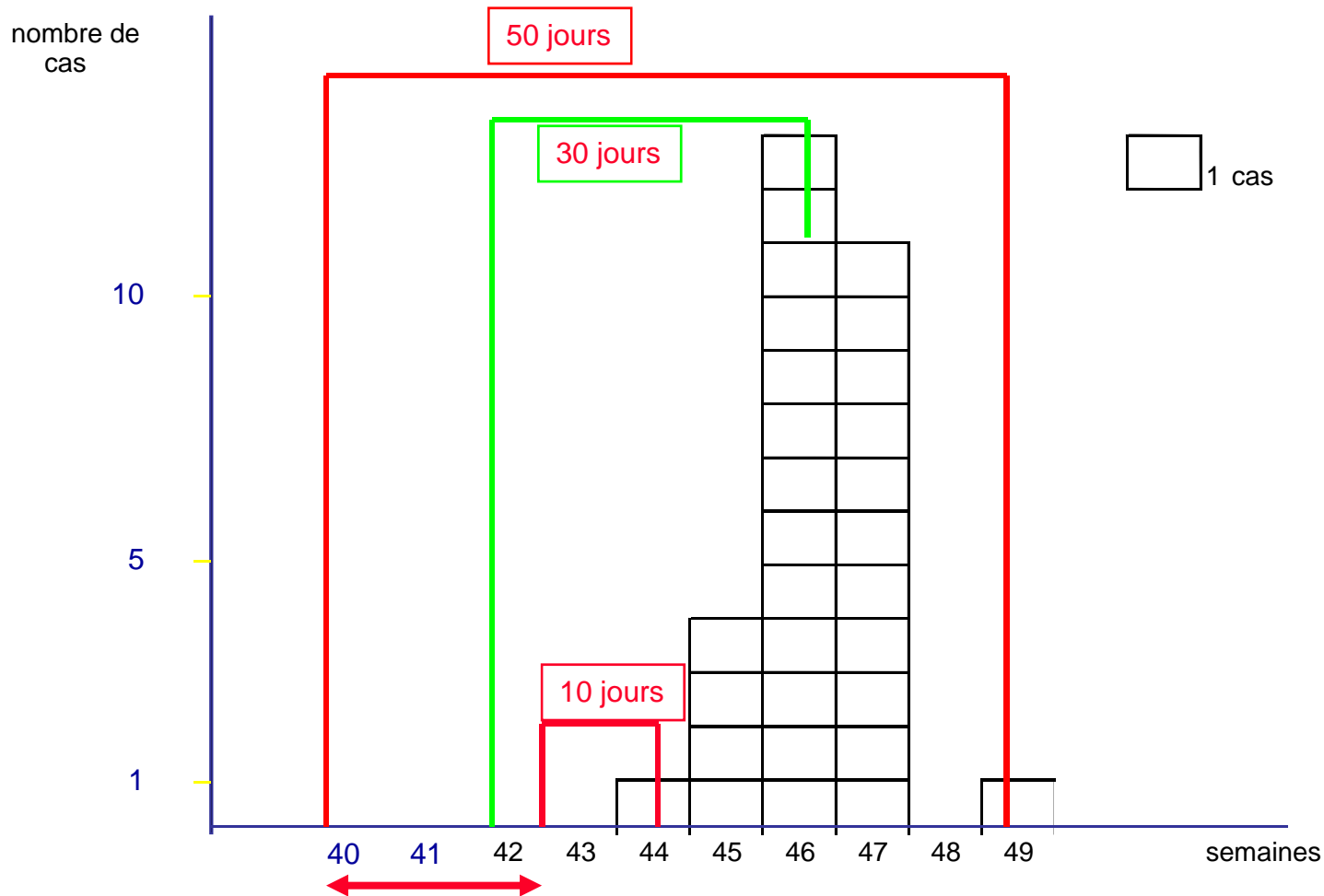
- Histogramme :
 - Distribution des cas selon la date de début de la maladie
 - Règles de représentation
 - Début, pic, fin de l'épidémie...
- Permet de faire des hypothèses :
 - agent responsable
 - type de source, type de transmission...
 - évolutivité de l'épidémie
 - évaluation des mesures de contrôle

Epidémie de **source commune ponctuelle** : toxi-infection alimentaire collective à calicivirus dans une maison de retraite, Amiens 2001



Source commune ponctuelle:

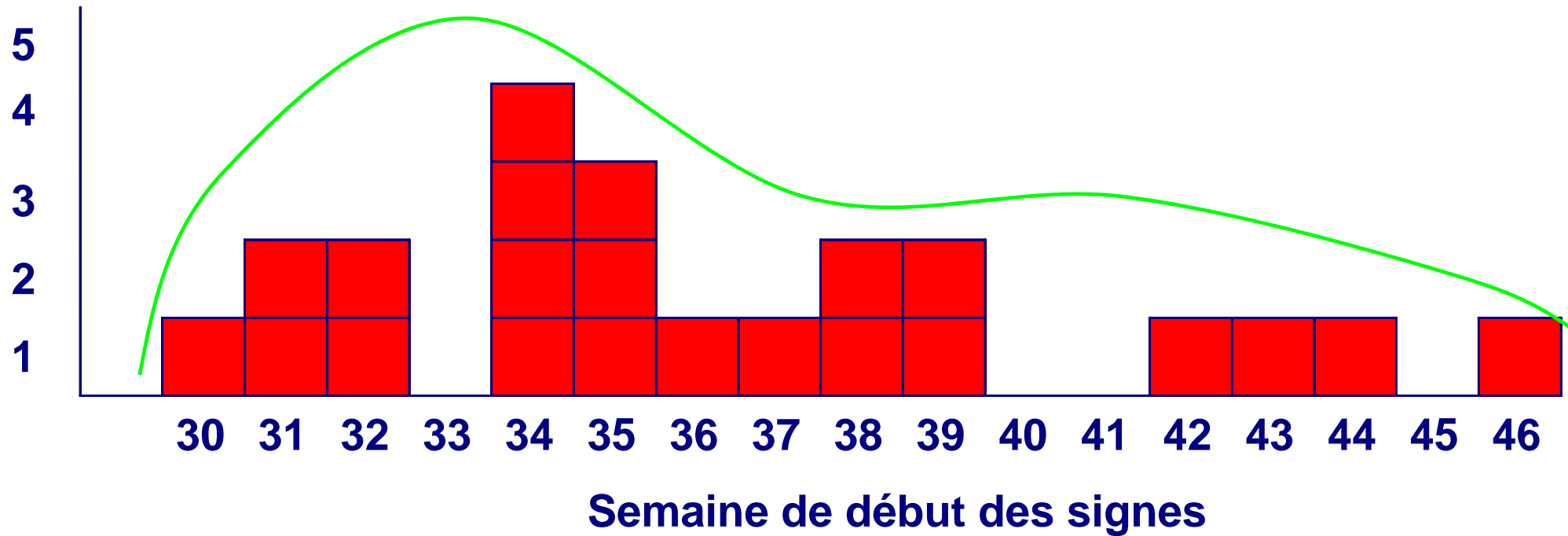
cas communautaires d'hépatite A, Vilette d'Anthon (38), 2000



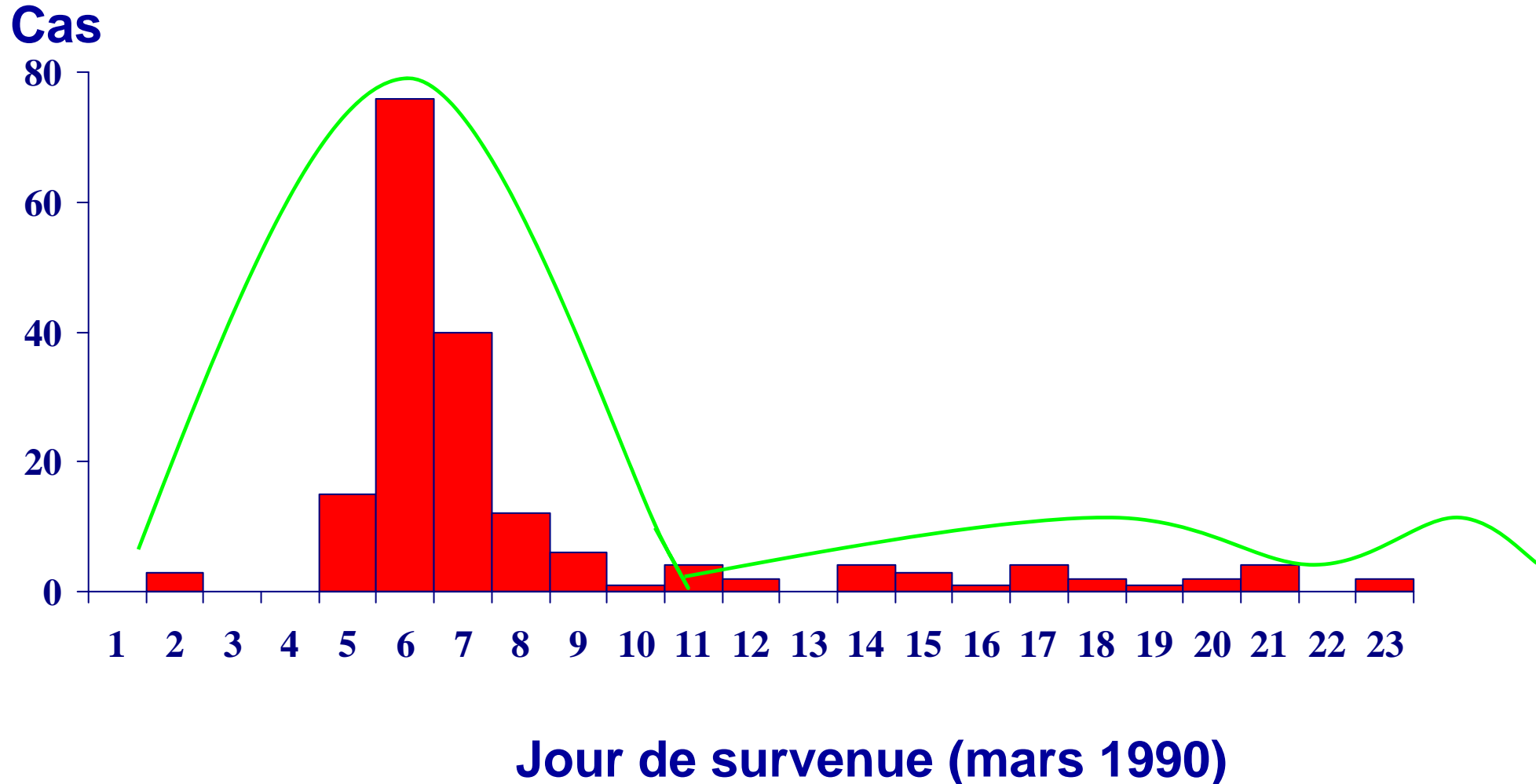
Source commune prolongée :

Epidémie communautaire de légionellose, Rennes 2000

Nombre
de cas

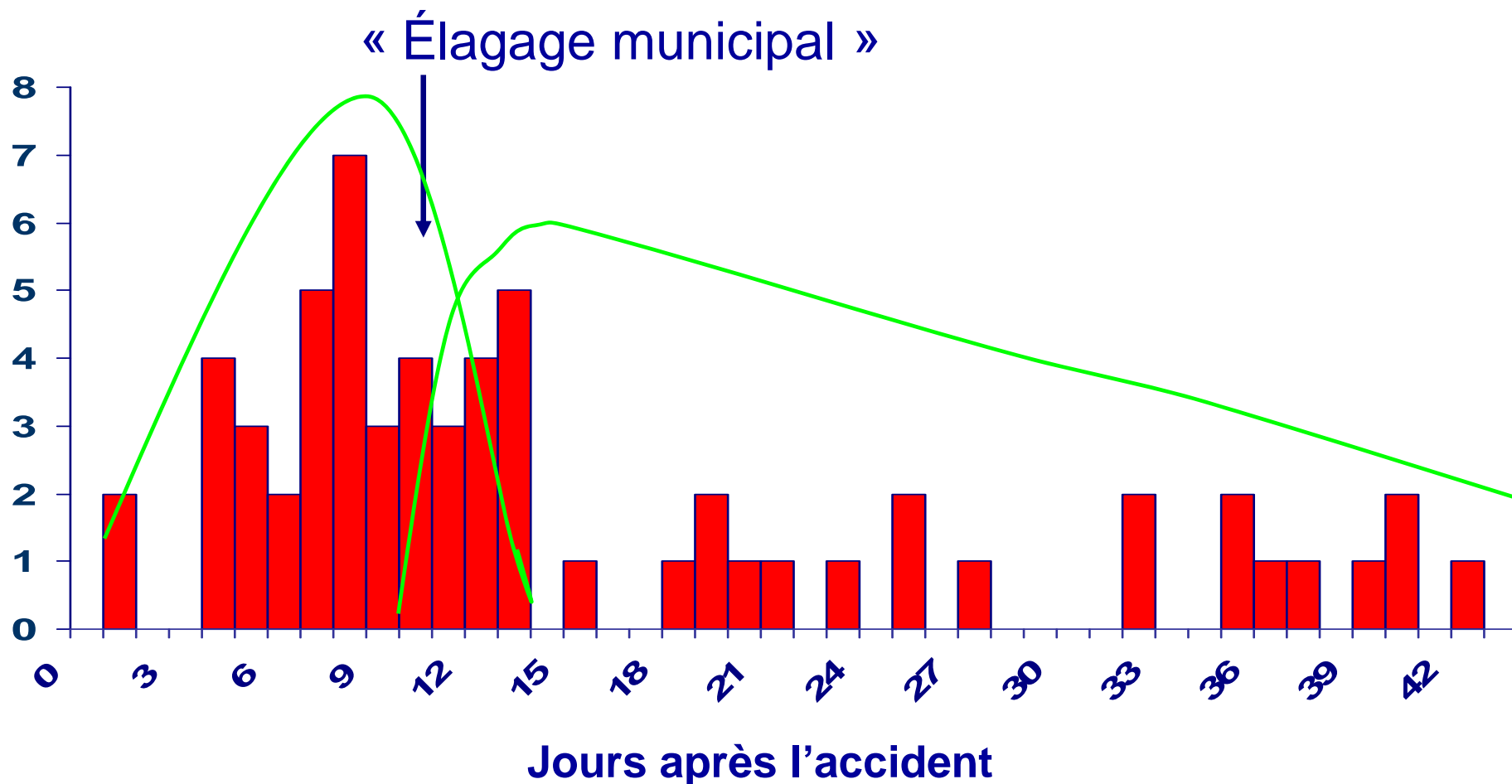


Epidémie de shigellose de **source commune ponctuelle** par contamination d'un réseau d'eau **suivie de** **transmission de personne à personne**, France 1990

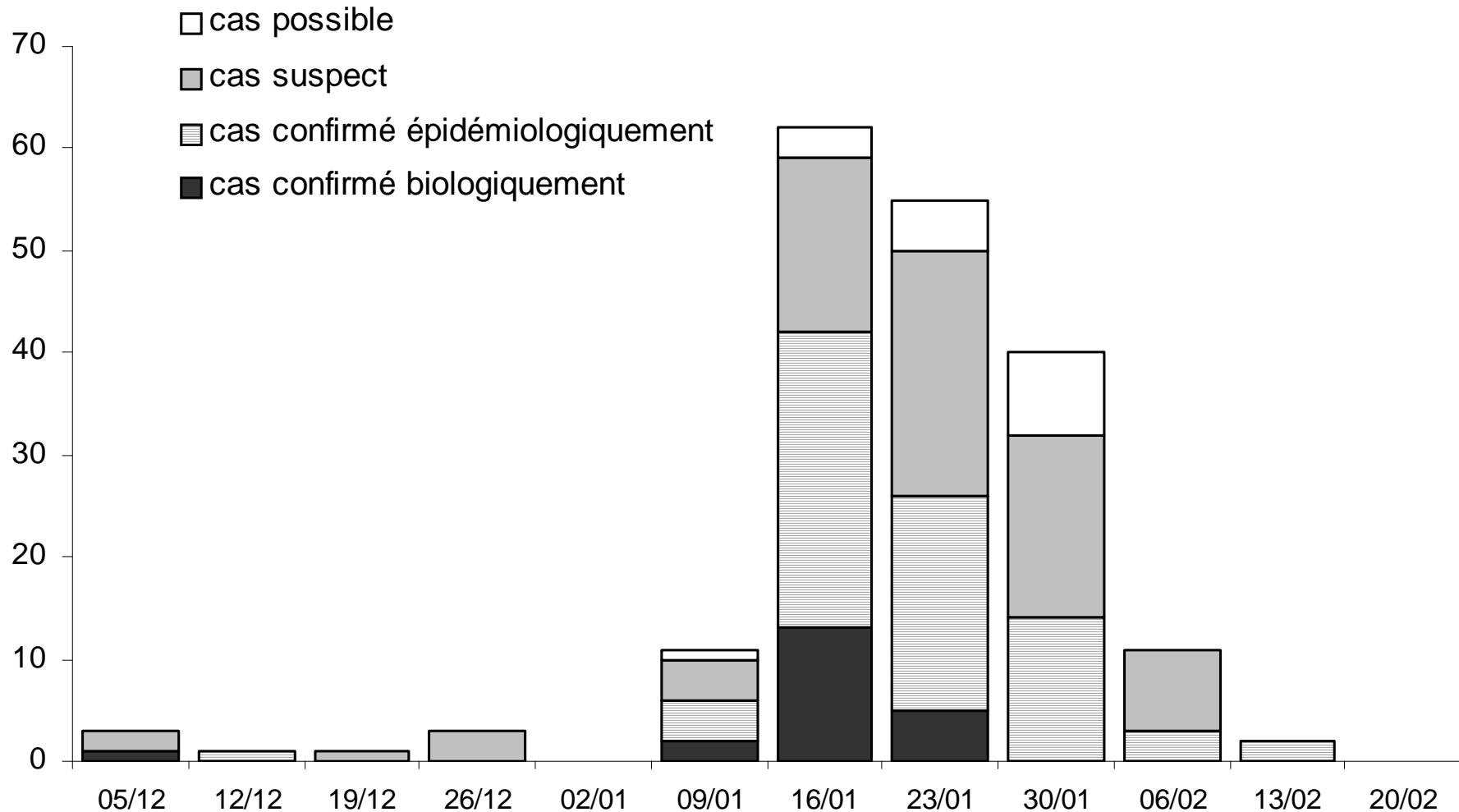


Source commune ponctuelleet sa réactivation : cas de charbon d'inhalation, suivant l'accident de Sverdlovsk, URSS 1979

Nombre de cas

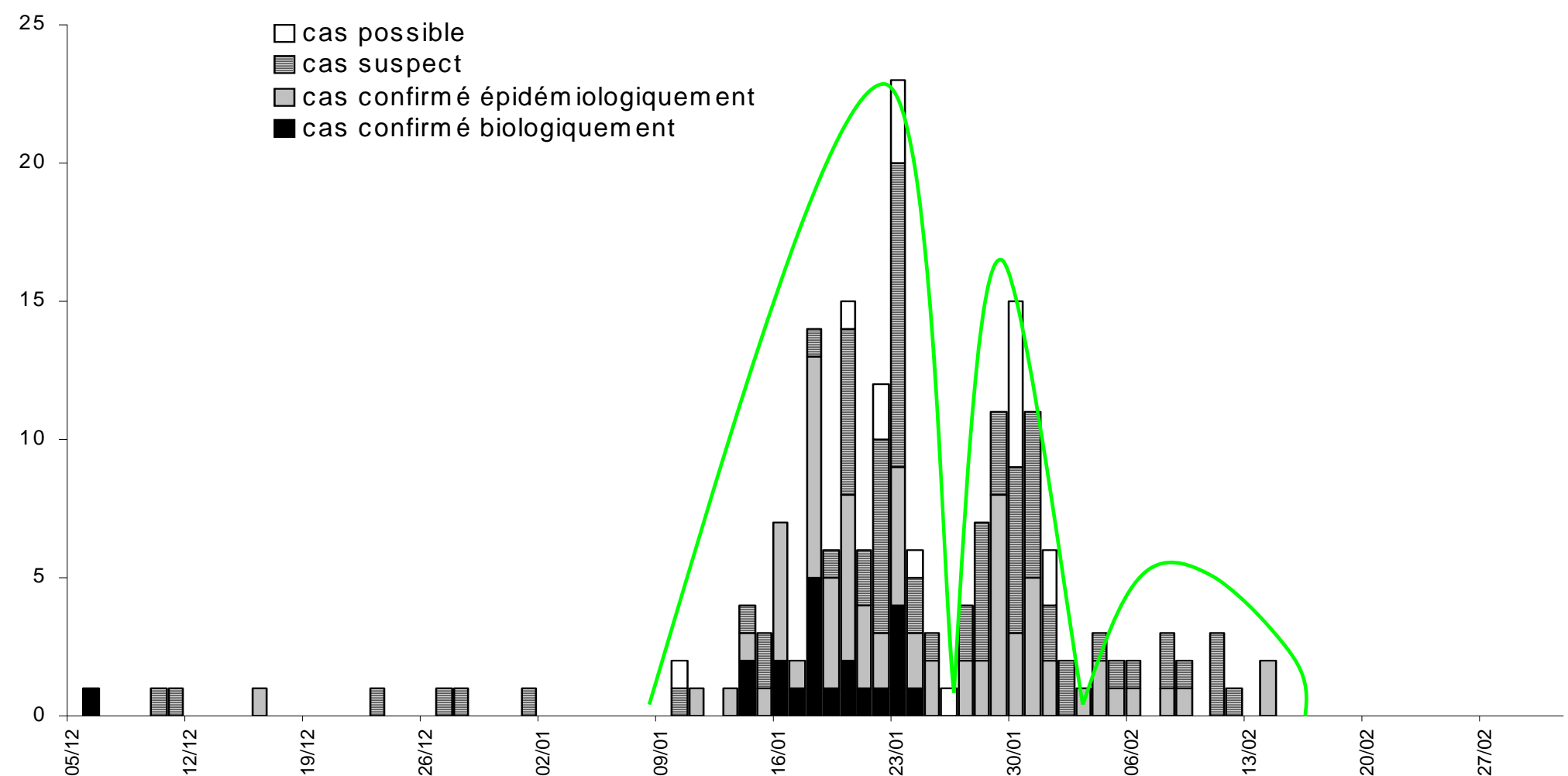


Cas groupés de coqueluche au Prytanée national militaire de La Flèche, par semaine de début des signes



Source : Franck Berger, Val de Grâce, SSA

Cas groupés de coqueluche au Prytanée national militaire de La Flèche, par jour de début des signes

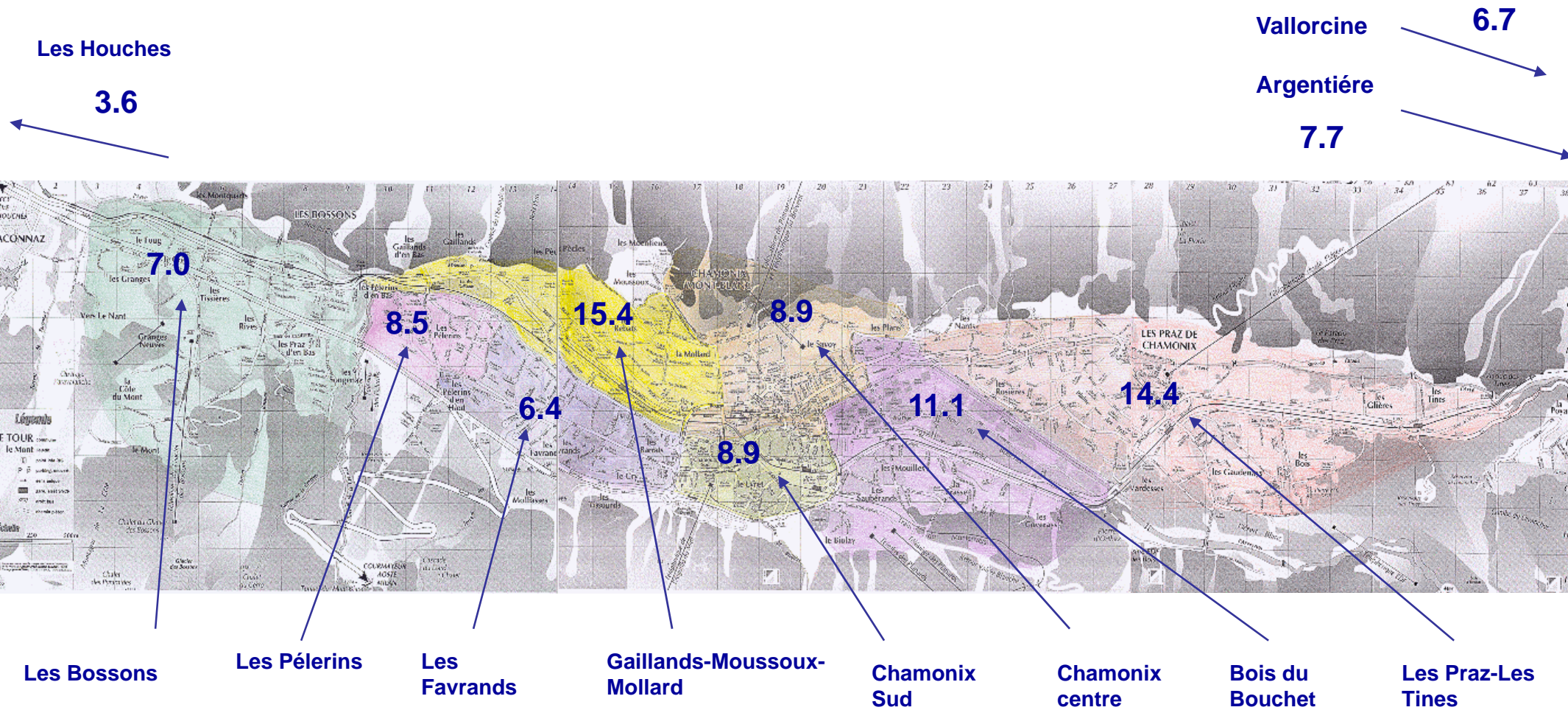


Source : Franck Berger, Val de Grâce, SSA

Lieu

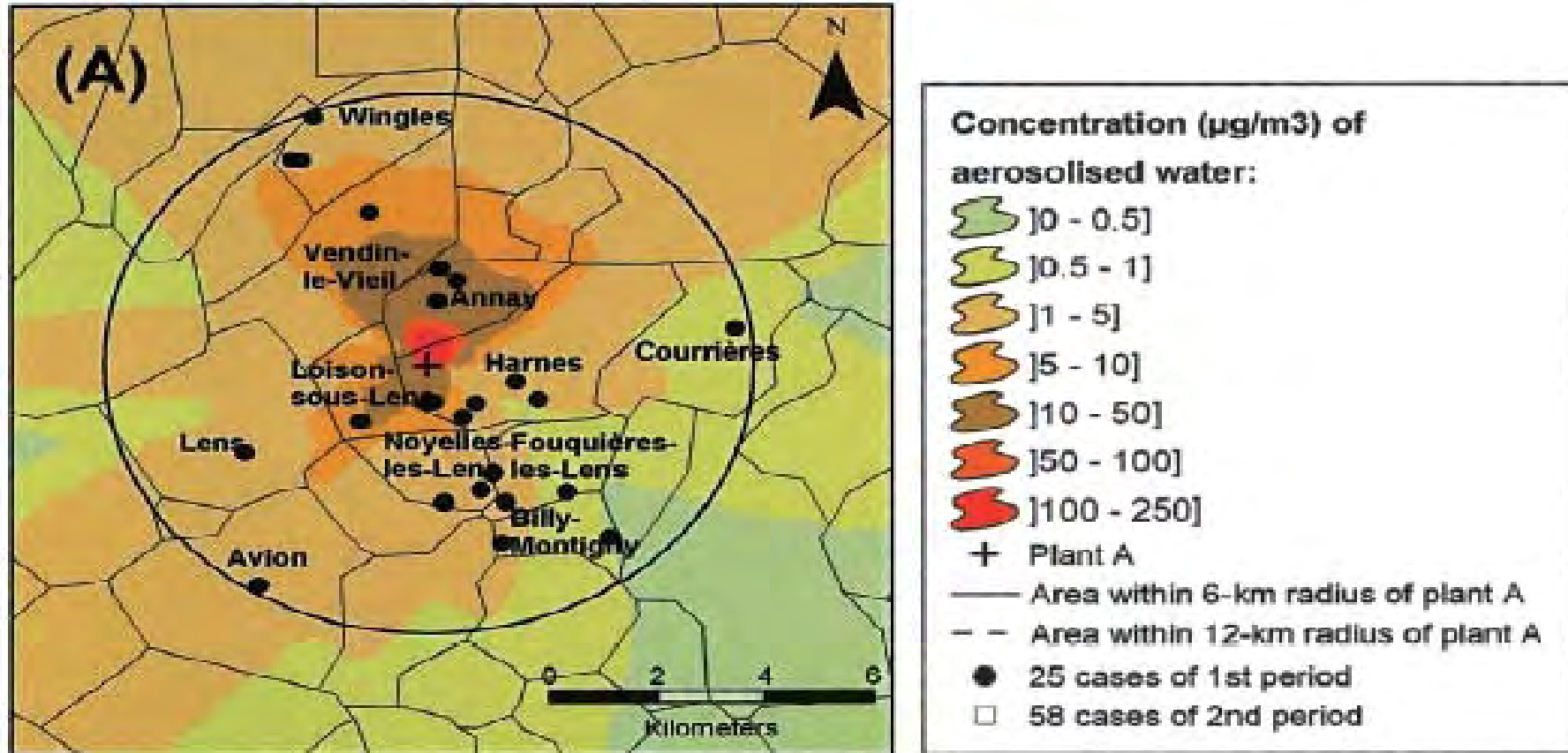
- Où vivent les malades ?
- Lieu d'exposition commun des malades ?
 - où travaillent-ils ?
 - où ont-ils mangé ?
 - quelle école, quelle classe...?
 - lieu commun fréquenté ?
- Carte
 - de la région, du bâtiment (étage, classes...)
 - distribution des cas
 - du taux d'attaque

Epidémie de Fièvre Q : taux d'incidence rates / 1000 hbs, Chamonix 2002



Epidémie de légionellose, Pas de Calais, 2003-2004 (n=86)

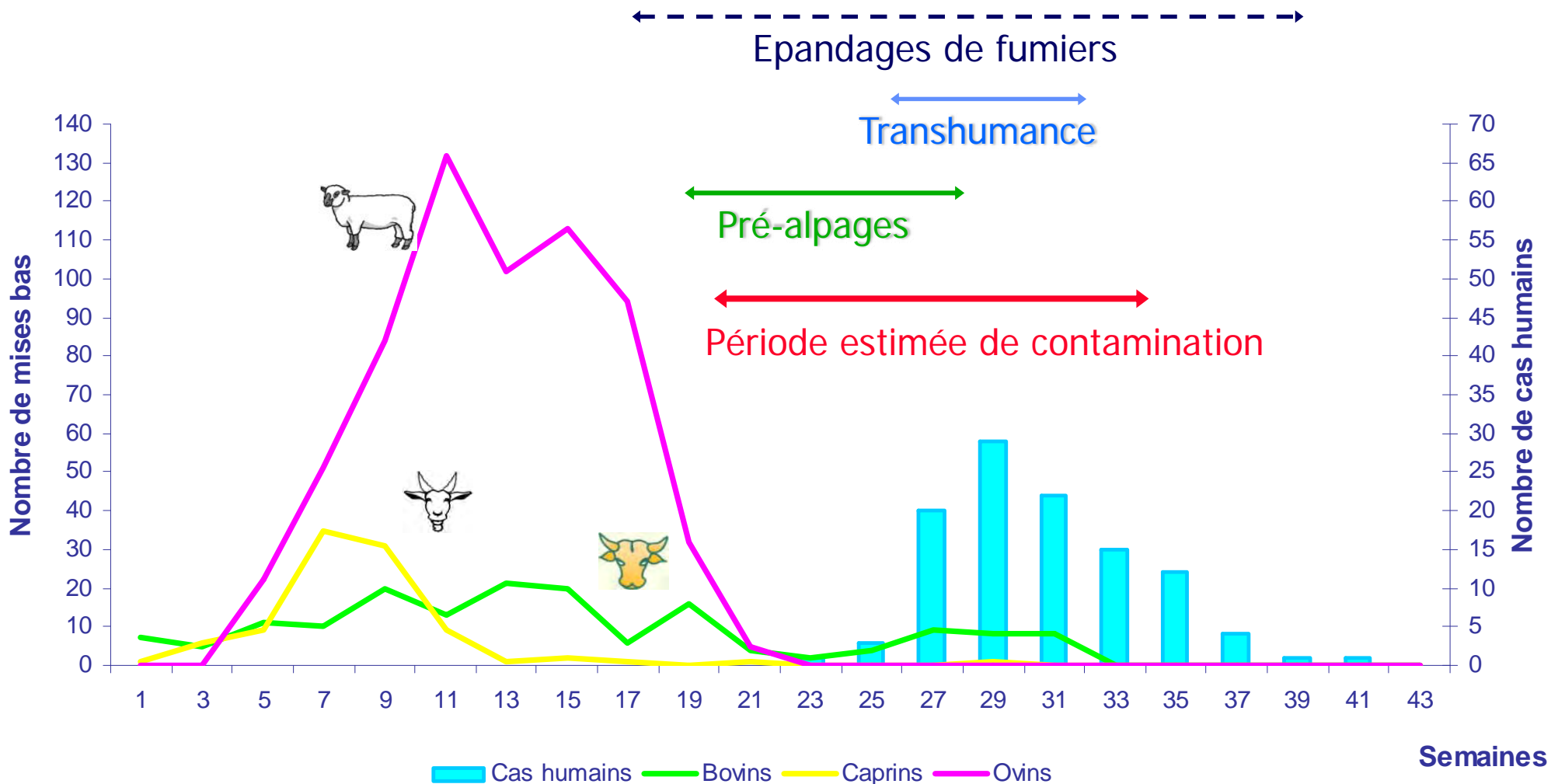
1^{ère} vague



Développer une hypothèse

- A partir :
 - des informations descriptives (T, L, P)
 - de la connaissance de la maladie
 - d'une étude exploratoire sur quelques cas
- Hypothèse
 - plausible
 - biologiquement acceptable
- Expliquant
 - agent causal
 - source
 - mode de transmission
 - durée d'exposition

Epidémie de fièvre Q Chamonix 2002 : hypothèses sur la source épidémique



Etude exploratoire

- Rechercher ou argumenter une hypothèse
- Interroger quelques cas (4 ou 5) de manière très ouverte et complète
- Expositions communes aux cas (mais pas à toute l'humanité) ?
- Exemples : SHU, Aquitaine, octobre 2005
 - interrogatoire alimentaire de 5 cas
 - tous ont consommé des steaks hachés surgelés
 - achetés de magasins de la chaîne « X » (4/5)
 - hypothèse très plausible à tester

Tester l'hypothèse

- Mettre en évidence l'exposition spécifique, le véhicule et la source
- Deux approches possibles :
 - cas-témoins
 - cohorte rétrospective
- Questionnaire : exposition
- Confirmation éventuelle par la biologie (microbiologie, toxicologie...)

Enquête cas-témoins

- Témoins issus de la même population que les cas
-> attention à la définition des cas et des témoins
- 1 ou plusieurs témoins par cas
- mêmes questionnaire et interrogatoire pour les cas et les témoins
- Comparaison des fréquences d'exposition
- Calcul de l'odds ratio et son IC à 95%
- On peut tester plusieurs hypothèses et évaluer des facteurs de risque (terrain...)
- Mais pas de taux d'attaque par exposition

Epidémie de trichinose (450 cas) : résultats de l'enquête cas-témoins, Paris 1993

Viande	Cas (%) (N = 239)	Témoins (%) (N = 177)	Odds ratio	Intervalle de conf à 95%
<i>Porc</i>	84.9	84.7	1.0	0.6-1.8
<i>Sanglier</i>	1.6	3.3	0.5	0.1-2.0
<i>Boeuf</i>	95.0	94.9	1.0	0.4-2.7
<i>Mouton</i>	68.2	66.1	1.1	0.7-1.7
<i>Cheval</i>	99.6	72.3	91.1	5.1-330.4

Cohorte rétrospective

- Collectivité fermée, groupe défini : mariage, école, maison de retraite, hôpital
- Collecter les données sur les expositions et la maladie sur tous les cas ou un échantillon aléatoire
- Pour chaque exposition :
 - calcul du taux d'attaque (TA) chez les exposés et comparaison au TA chez les non-exposés
 - risque relatif et IC à 95%
- On connaît le risque spécifique (TA) pour chaque exposition

Taux d'attaque de gastro-entérite selon la consommation d'huîtres, Paris 2002

Huîtres de Marseillan	Malades		Non- malades	Total
	N	TA (%)		
Exposés	21	58*	15	36
Non exposés	0	0	22	22
Total	21	36	37	58

* Risque relatif non-calculable; $p = 2 \cdot 10^{-5}$

BEH 2003;38:177-79

Enquête environnementale

- Varie selon le type d'épidémie :
 - alimentaire (source, production, distribution...)
 - eau (source, réseau, chloration, pollution...)
 - air, ventilation, climatisation (légionellose...)
 - hygiène (transmission inter-humaine)
 - audit des pratiques (épidémie nosocomiale)
- En parallèle de l'enquête épidémiologique et en lien avec elle
- Prélèvements environnementaux/alimentaire :
 - pour comparer les souches humaines et environnementales (laboratoire spécialisé)

Epidémie de fasciolose, Nord Pas-de-Calais 2002 : inspection de la cressonnière commune aux cas



Berges non entretenues

Fossés non nettoyés et bouchés

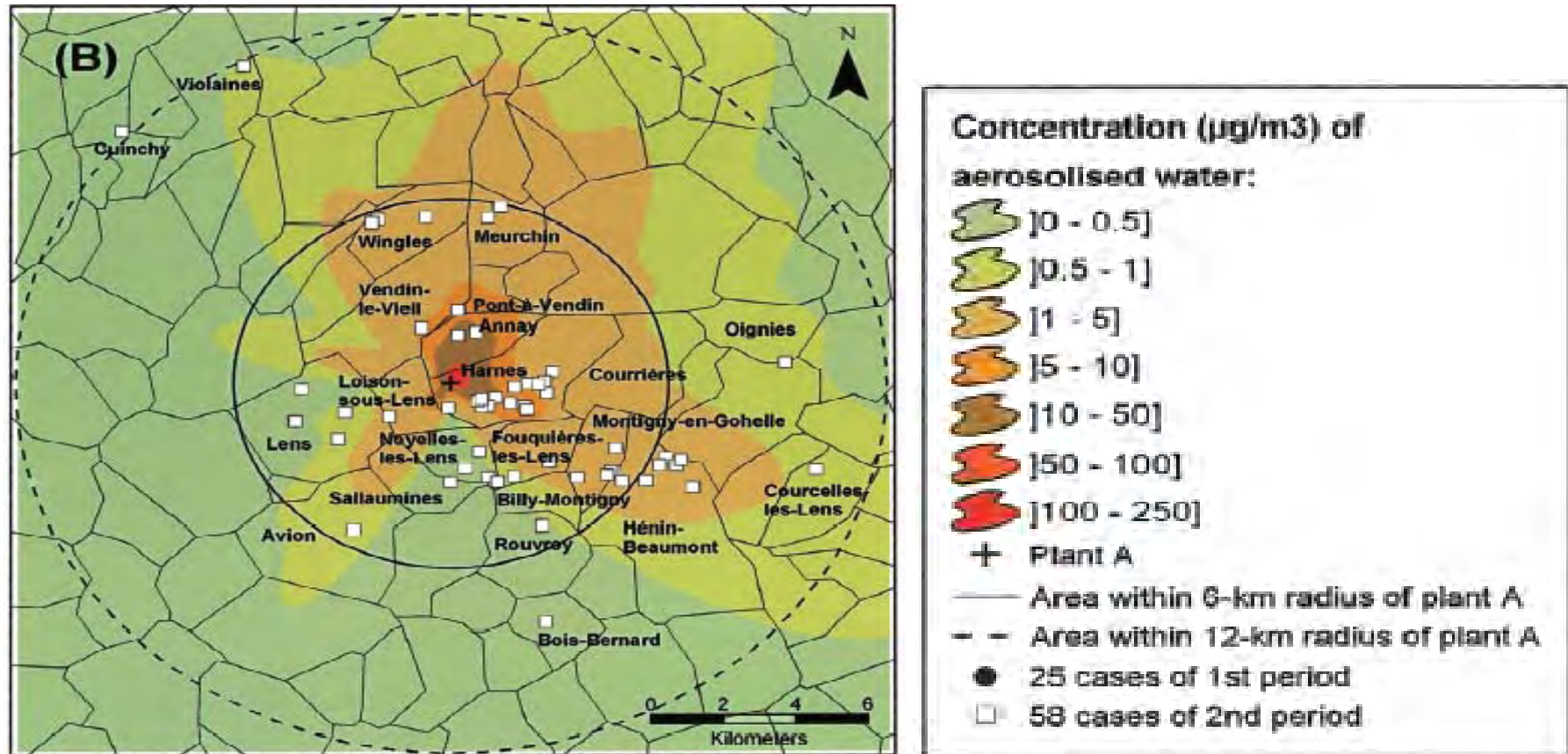
Bovins à proximité

Bassin de culture

Contact entre l'eau résurgente et l'eau
alimentant les bassins de culture

Résurgence d'eau (sale) issue
d'une mare voisine

Epidémie de légionellose, Pas de Calais, 2003-2004 (n=86), 2^{ème} vague de cas



Enquête microbiologique

- Comparer les souches des patients entre elles
- Comparer les souches des patients et de la source suspectée
- Systèmes de typage adaptés à l'agent
 - moléculaire (champ pulsé...)
 - technique discriminante mais pas trop
- Laboratoire spécialisé (CNR) si besoin

Epidémie de SHU liée à la consommation de steaks hachés, Aquitaine 2005

- 69 cas dans 56 familles, tous consommateurs des steaks hachés surgelés de la marque C
 - 31 familles identifient un lot identique
 - STEC isolés de 46 patients et 50 steaks des patients et 14 steaks récupérés en magasin ou usine
 - *E. coli* O157:H7
 - Stx1 +, stx2 +, eae +, EhlyA +
 - PFGE : souches humaines et souches des steaks non différenciables
- Confirmation biologique de l'hypothèse épidémiologique

Epidémie de listériose, France 2001 : les limites de la biologie

- 32 cas dont 29 avec *L. monocytogenes* serovar 4b
 - Toutes les souches des cas sont identiques en lysotypage → vrai clône épidémique
 - Recherche de la souche parmi les aliments testés en autocontrôle ou selon réglementation
 - Saint Nectaire positif, même souche
 - Fin de l'alerte ?
- Mais les cas n'ont pas mangé de Saint Nectaire.....

Listériose 2001 : aliments positifs pour le clône spécifique de l'épidémie

Qui incriminer ?

Aliments	Département
Saint Nectaire	63
Merguez crue	16
Steak haché	32
Chair à saucisse	54
Beurre cru fermier	76
Paupiettes de dinde	37
Chair à saucisse	63
Lait cru	88
Rillettes d'oie	35

Listériose 2001 : résultats du cas-témoins

- Langue de porc en gelée : OR = 75,5 [4,7-1216,0]
Paté de campagne : OR = 8,9 [1,7 – 46,1]
- Pas de producteur ni distributeur commun
- Arguments épidémio forts
 - OR élevé
 - Produit peu consommé
 - Recommandation de non consommation sans argument biologique
 - Arrêt de l'épidémie (grâce aux mesures ?)

Contrôle de l'épidémie

- Quelquefois l'épidémie est terminée...
- A différents stades :
 - mesures générales au début
 - spécifiques ensuite selon les résultats
 - pas de mesures arbitraires non argumentées
- Listériose :
 - Début :
 - éviter les aliments à risque chez les femmes enceintes et les immunodéprimés
 - consulter un médecin si signes cliniques
 - Ensuite : retrait/rappel du produit incriminé

Analyse complète et rapport

- Indispensable
 - raffiner l'analyse
 - Récupérer des données complémentaires
 - identifier certains facteurs de risque méconnus
- Rapport
 - oblige à faire la synthèse
 - documente l'événement
 - doit présenter les conclusions
 - permet de communiquer avec les partenaires et d'informer les décideurs
 - permet de proposer des recommandations

Mesures de prévention

- Eviter la survenue de nouvelles épidémies
- Moyens possibles (selon le cas)
 - hygiène alimentaire
 - contrôle microbiologique
 - sensibilisation
 - éducation
 - changer la réglementation...
- Maintenir une surveillance appropriée

Gestion d'une enquête

- Qui est chargé de l'enquête ? Qui coordonne ?
- Diplomatie :
 - rencontrer les responsables
 - expliquer le pourquoi
 - persuader plutôt qu'imposer : collaboration
- Coordination : recherche des cas, enquête...
- Séparer les tâches : l'enquête / la politique / la communication
- Enquête et mesures de contrôle en parallèle
- Tenir les "décideurs" informés régulièrement

Conclusions

- Epidémie n'est pas le fruit du hasard
- Démarche scientifique rigoureuse nécessaire
- Contraintes
- Rôle des cliniciens +++

DORMEZ BRAVES
GENS !

IL EST MINUIT
ET PAS D'ÉPIDÉMIE!

DING
DING
DING

Mark
Klein

