

L'investigation d'un phénomène épidémique

et discussion du rôle du clinicien

JC Desenclos

*Département Maladies Infectieuses, Institut de
Veille Sanitaire*

Définition

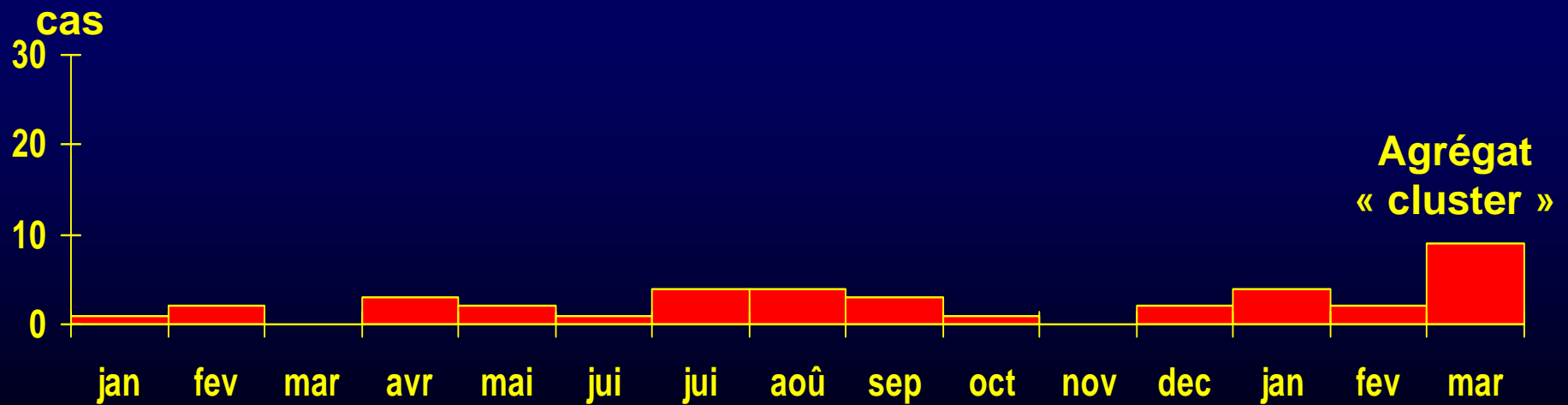
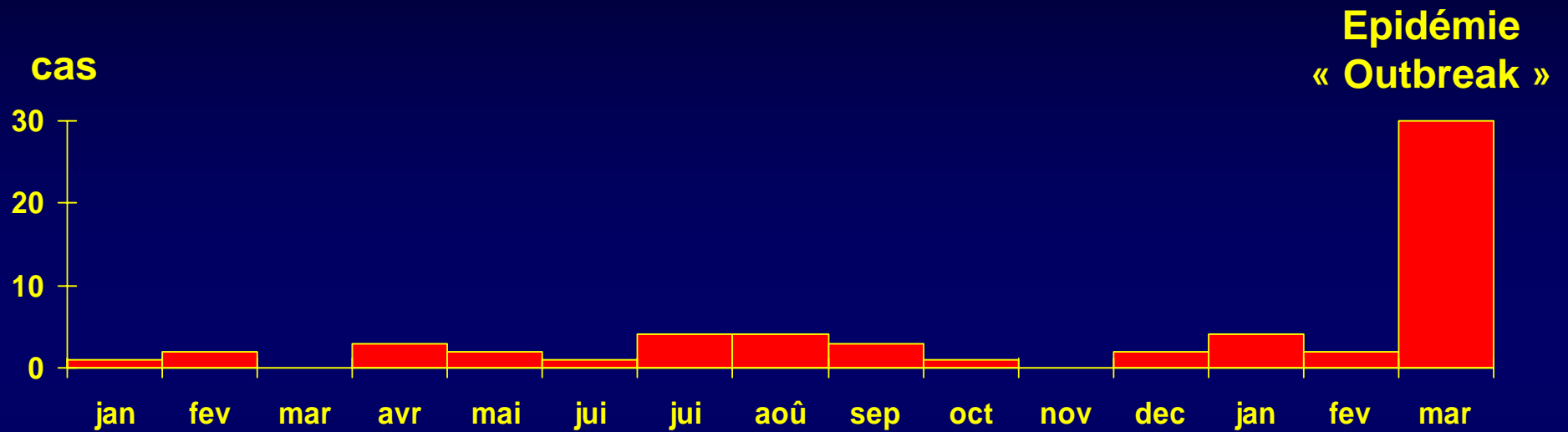
- « Plus de cas d'une maladie en un temps et lieu donnés qu'à l'accoutumé »
- Plus ?
 - trop
 - combien (seuil) ?
- Maladie infectieuse ou non, connue ou non
- Unités de temps et de lieu définies
- Accoutumé : suppose un taux de base

Terminologie

- **Différents termes**
 - "Cluster" = agrégat : concentration temporo-spatiale de cas perçue comme élevée
 - "Outbreak" = "éclosion" : cassure (rupture) brutale de la tendance
 - "Epidemic" = épidémie
- **Nuances importantes**
 - Agrégat : y a 'il excès de cas ?
 - Eclosion et épidémie : excès de cas
- **Eviter le terme "épidémie"**

Epidémie, agrégat

« Epidemic », « Outbreak », « Cluster »



Pourquoi investiguer une épidémie ?

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

déséquilibre
- **Comprendre ce qui s'est passé afin de :**
 - maîtriser (contrôler) l'épidémie
 - prévenir sa survenue ultérieure
 - améliorer les connaissances
 - "éduquer"

Scénario

- Trop de malades en un temps et lieu donnés
- Notion d'urgence (perçue et/ou vraie)
- Agir rapidement
- Pression
 - média, politique, crise ...
 - responsabilité ?
 - que fait l'administration ?
- Intervenants multiples non coordonnés
- Face à cela, démarche systématisée

Contraintes

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

Démarche

- **Approche différente de celle :**
 - du clinicien
 - de l'ingénieur
- **Approche épidémiologique :**
 - description du problème, contexte, population...
 - numérateur (cas) / dénominateur = taux
 - malades / non malades
 - taux de maladie selon l'exposition
 - taux d'exposition selon la maladie
- **Démarche déductive et comparative**

Nature rétrospective de l'enquête

- Epidémie a eu lieu depuis plusieurs jours, semaines ou mois...souvent terminée !
- Biais possibles
 - d'information
 - erreurs de classification
- Jamais trop tard, mais plus difficile !
 - Compter sur la mémoire des gens : habitudes alimentaires plutôt que les aliments consommés au repas incriminé
 - Données déjà disponibles (dossiers médicaux) ?

Les étapes d'une investigation

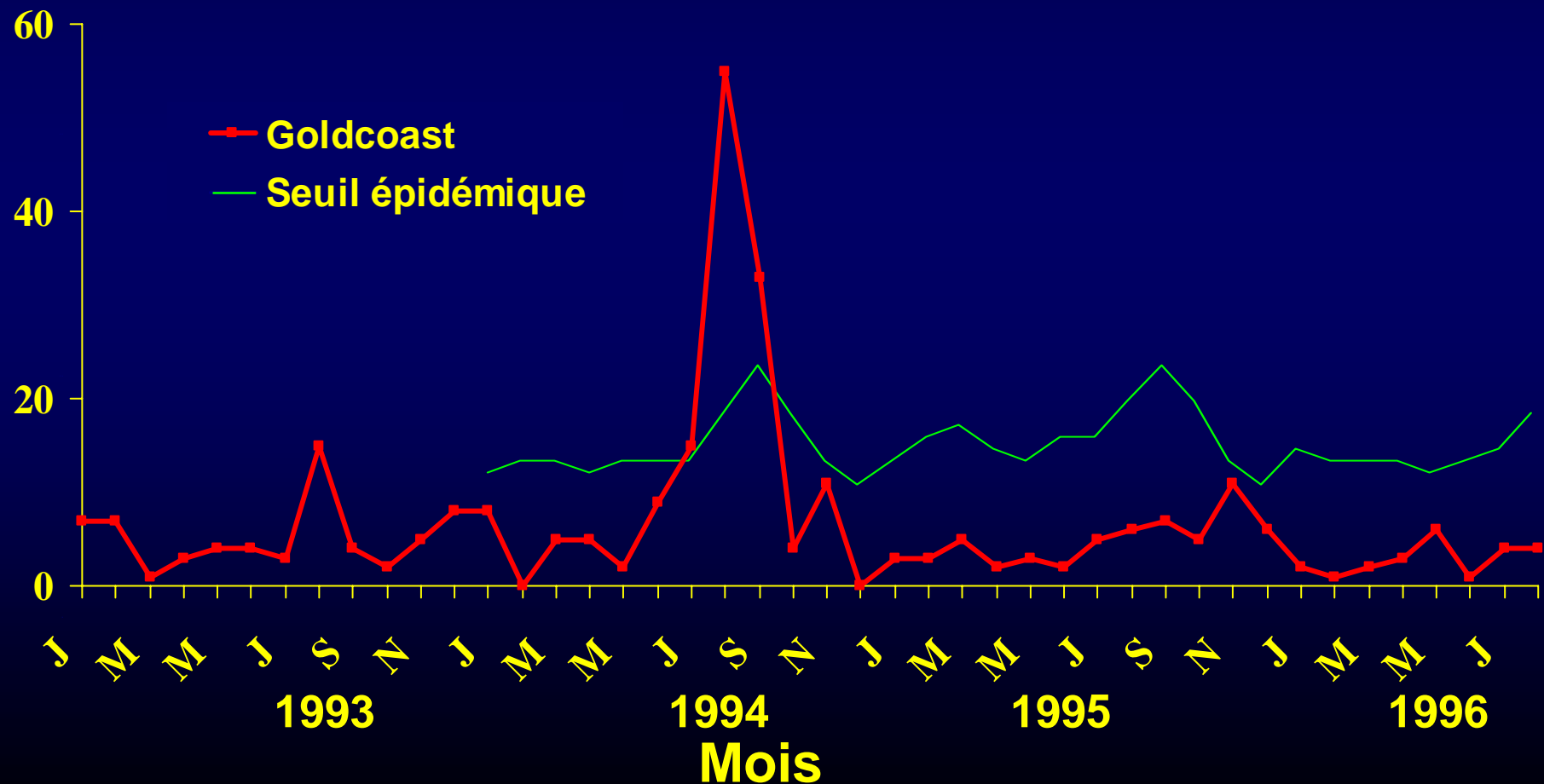
- Il y a-t-il épidémie ?
 - De quelle maladie parle-t-on ?
 - Trouver les cas !
 - Quand ?
 - Où ?
 - Qui ?
- Description temps, lieu personne**
- Développer une (des) hypothèse(s)
 - Tester l' (les) hypothèse(s)
 - Enquête environnementale et microbiologique
 - Maîtriser l'épidémie
 - Analyse approfondie et rapport
 - Mesures de prévention

Etablir l'existence de l'épidémie

- Plus de cas que l'on en attend en un lieu pendant une période donnée
 - disposer de données de base
 - niveau seuil ?
 - seuil variable selon la maladie
- Attention :
 - les variations saisonnières
 - les artefacts de notification...
 - biais de diagnostic (nouvelle technique ...)
 - erreur de diagnostic (vraies "fausses épidémies")

Souches de *Salmonella* Goldcoast reçues et seuil épidémique, Centre National de Référence, Institut, Pasteur, France, 1993-1996

Nombre de souches



De quelle maladie s'agit-il ?

- **Définition de cas**
 - intervenants multiples : critères différents !
 - parler de la même chose
- **Définition :**
 - 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
- 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 : importance de l'épidémie
- Enquête cas-témoins :
 - éviter les faux cas dans le groupe des malades
 - spécificité : cas certains \pm probables

Rechercher les cas

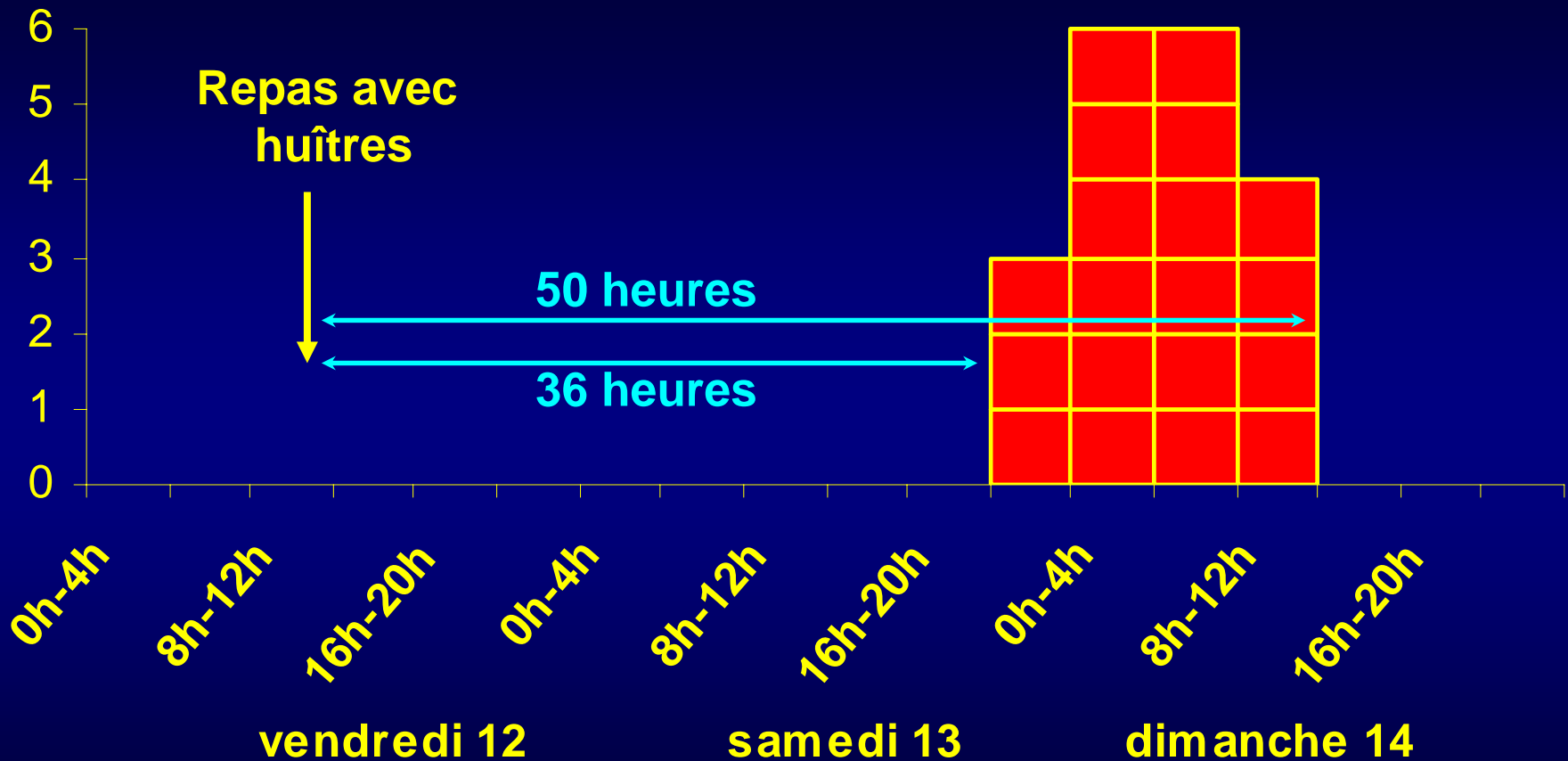
- **Importance et description de l'épidémie**
- **Mais pas tous les cas !**
- **Dépend de la maladie et population touchée**
 - gastro-entérite, méningite...
 - collectivité fermée versus communauté
- **Privilégier les sources multiples si possible**
 - laboratoires, hôpitaux, médecins...
 - mais aussi : enseignants, cas eux mêmes...
- **Pour chaque cas : fiche de recueil**
 - date de début des signes, âge, sexe, signes...
 - identité : nom, tel, adresse, médecin...

Temps : courbe épidémique

- **Passage indispensable et obligé !**
- **Histogramme :**
 - 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...
 - période d'incubation
 - évolutivité de l'épidémie
 - évaluation des mesures de contrôle

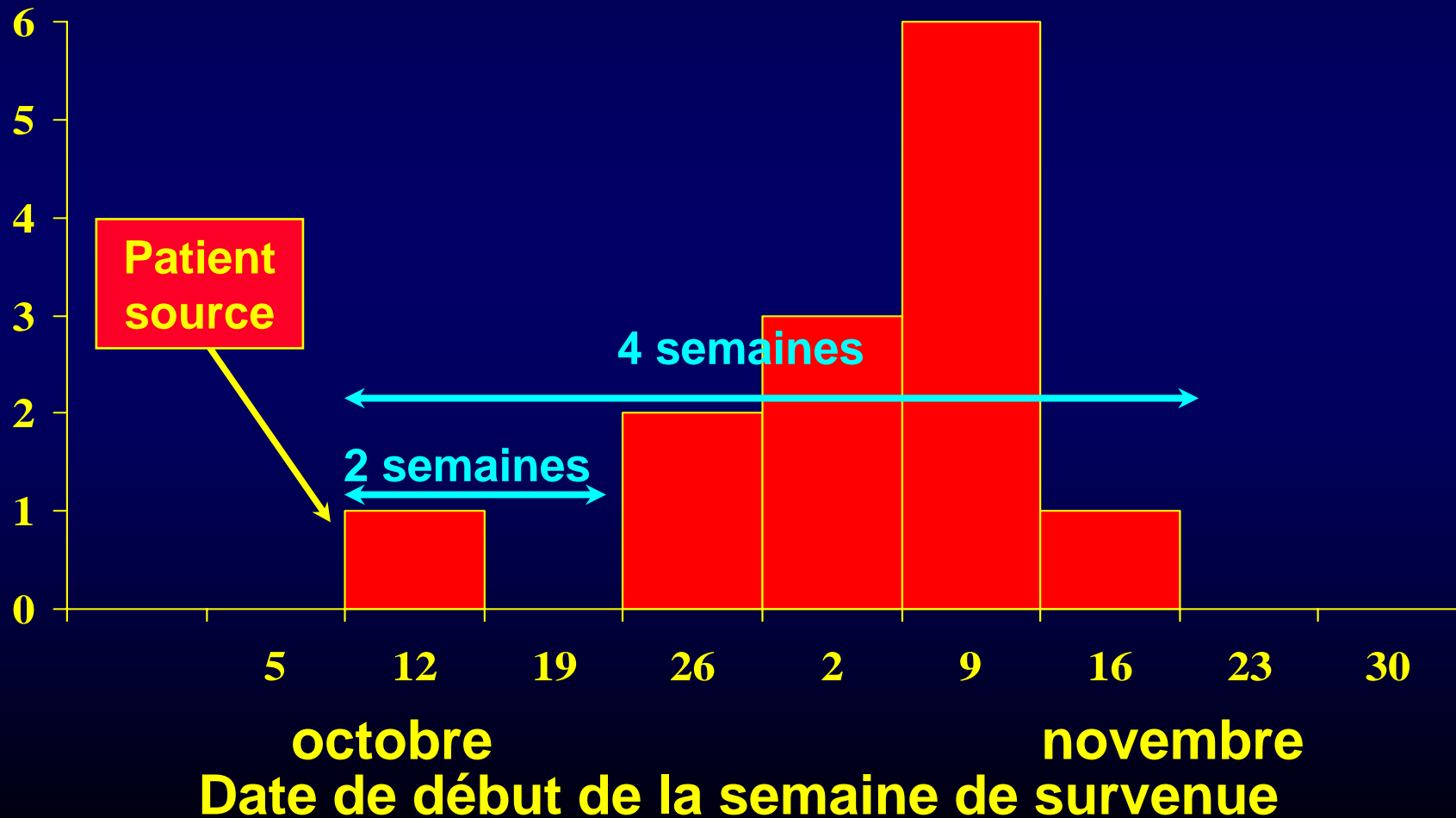
Epidémie de source commune ponctuelle : toxi-infection alimentaire collective à calicivirus dans une maison de retraite, Amiens, 2001

Cas

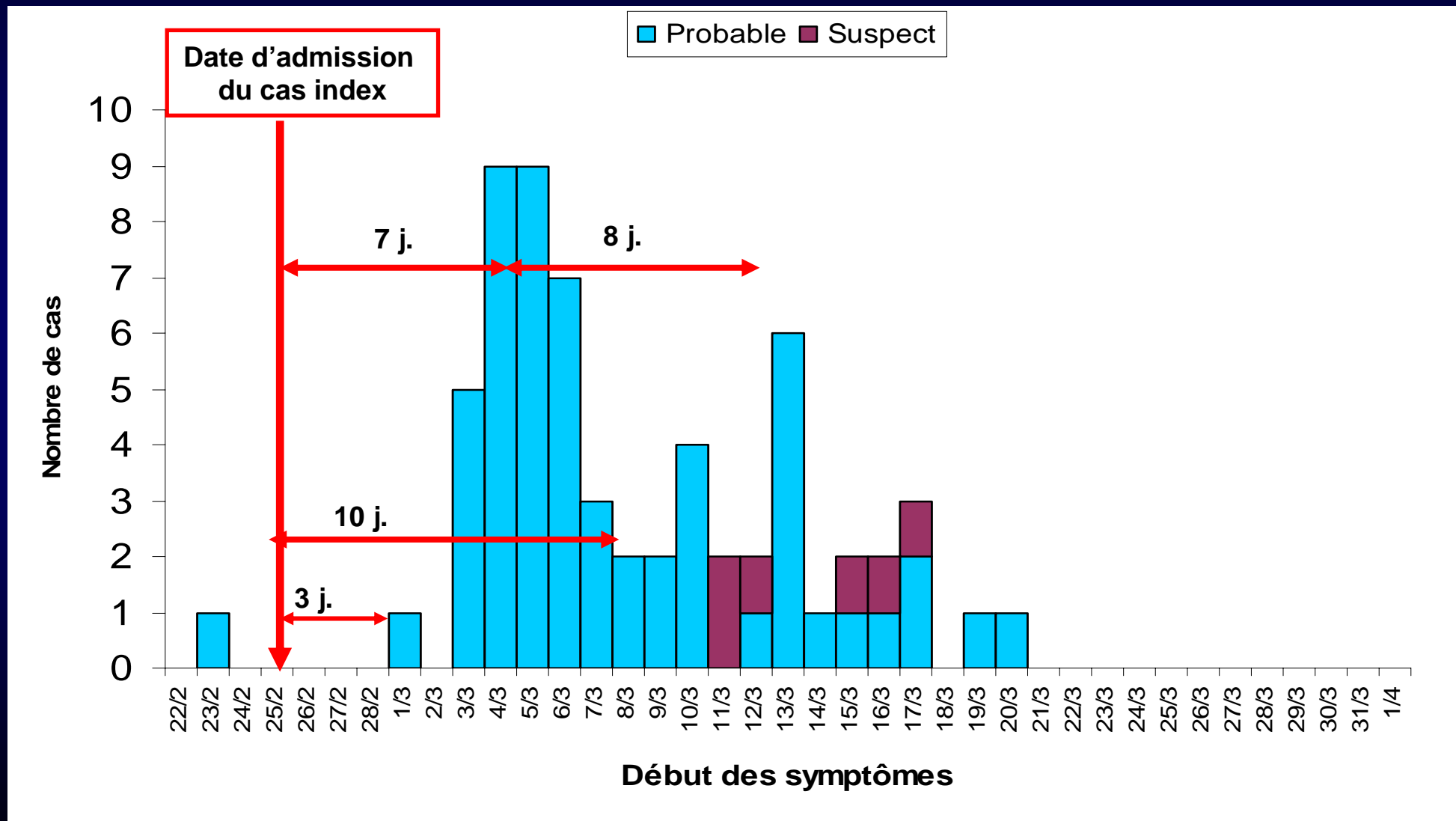


Source commune ponctuelle : épidémie d'hépatite A scolaire liée à la fréquentation d'une pateaugeoire, Indre et Loire, 1993

Cas

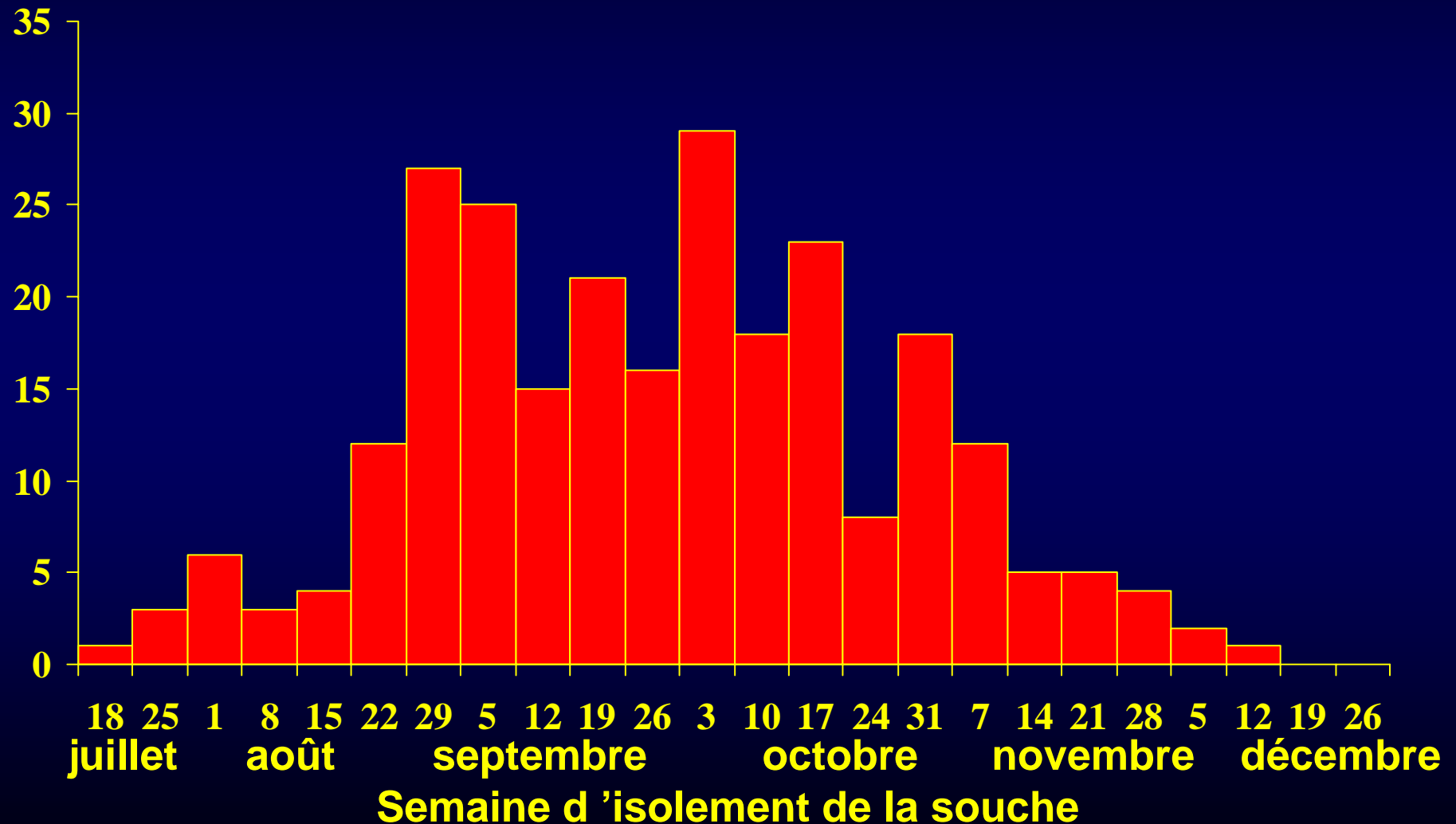


Cas de SRAS (N=63) par date de début des symptômes et durée estimée d'incubation, Hôpital Français, Hanoi, Vietnam, février-mars 2003



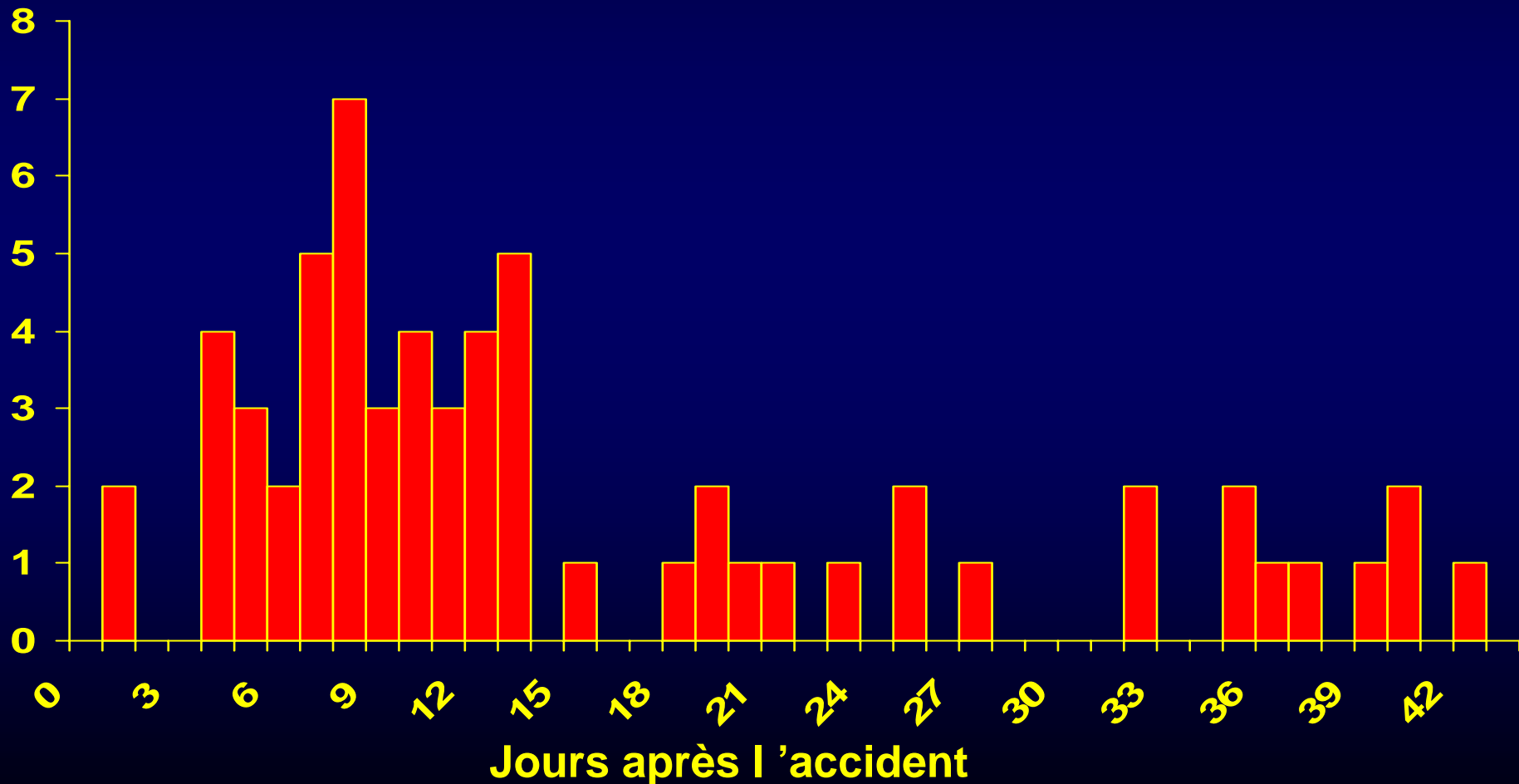
Epidémie de source alimentaire commune prolongée continue ou intermittente : salmonellose

Cas Paratyphi B, France, juillet-décembre 1993



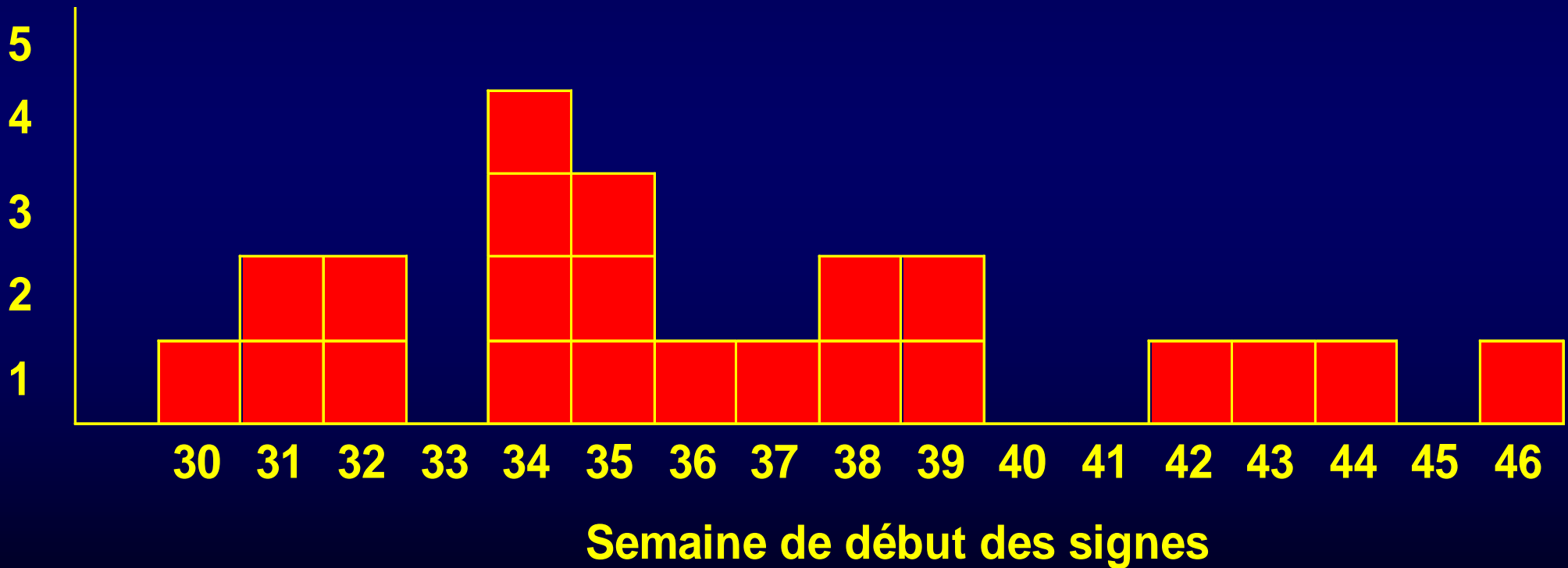
Source commune ponctuelle : cas de charbon d'inhalation, suivant l'accident de Sverdlovsk, Union Soviétique, 1979

Nombre de cas



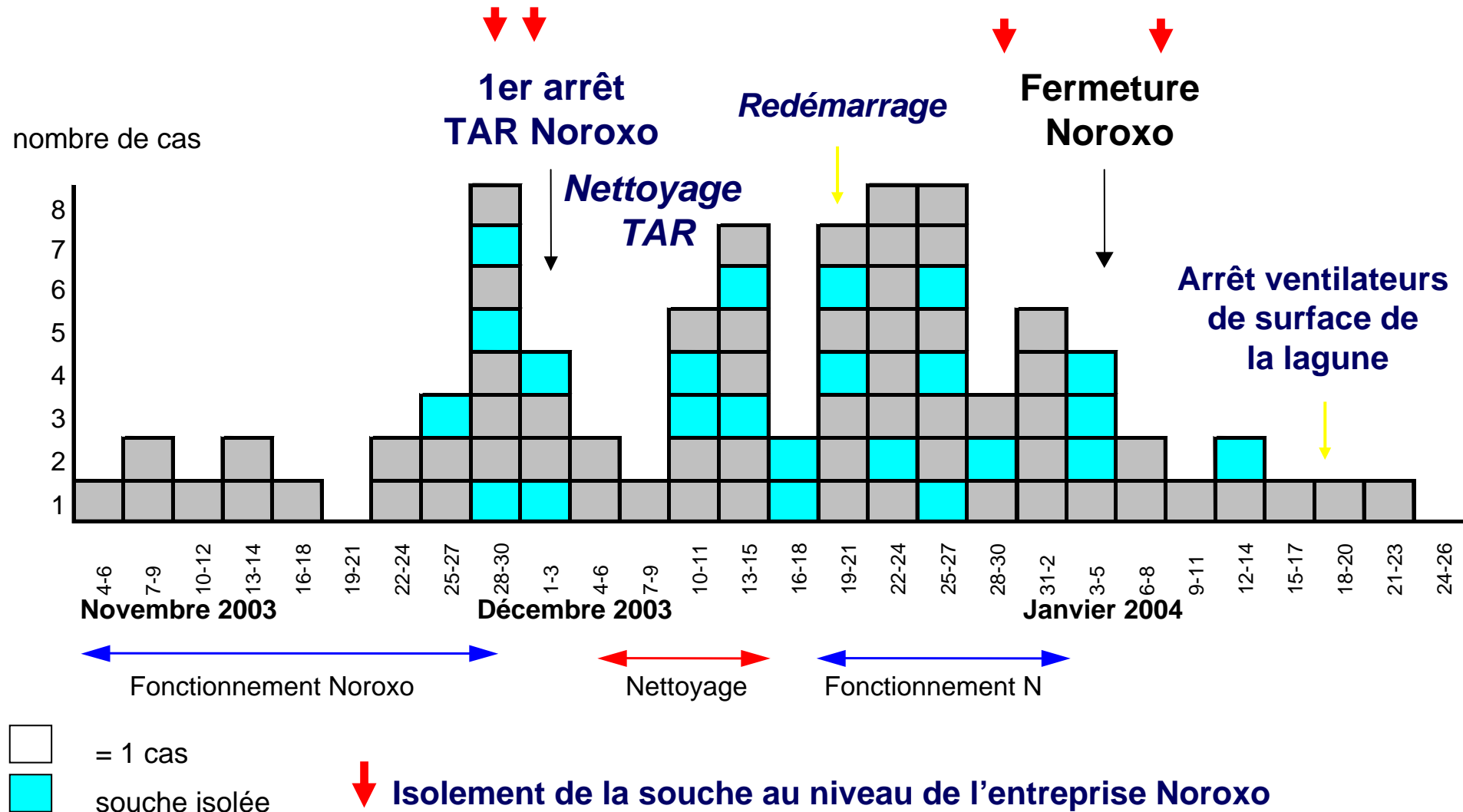
Source commune prolongée : épidémie communautaire de légionellose, Rennes, juillet-novembre 2000

Nombre de cas

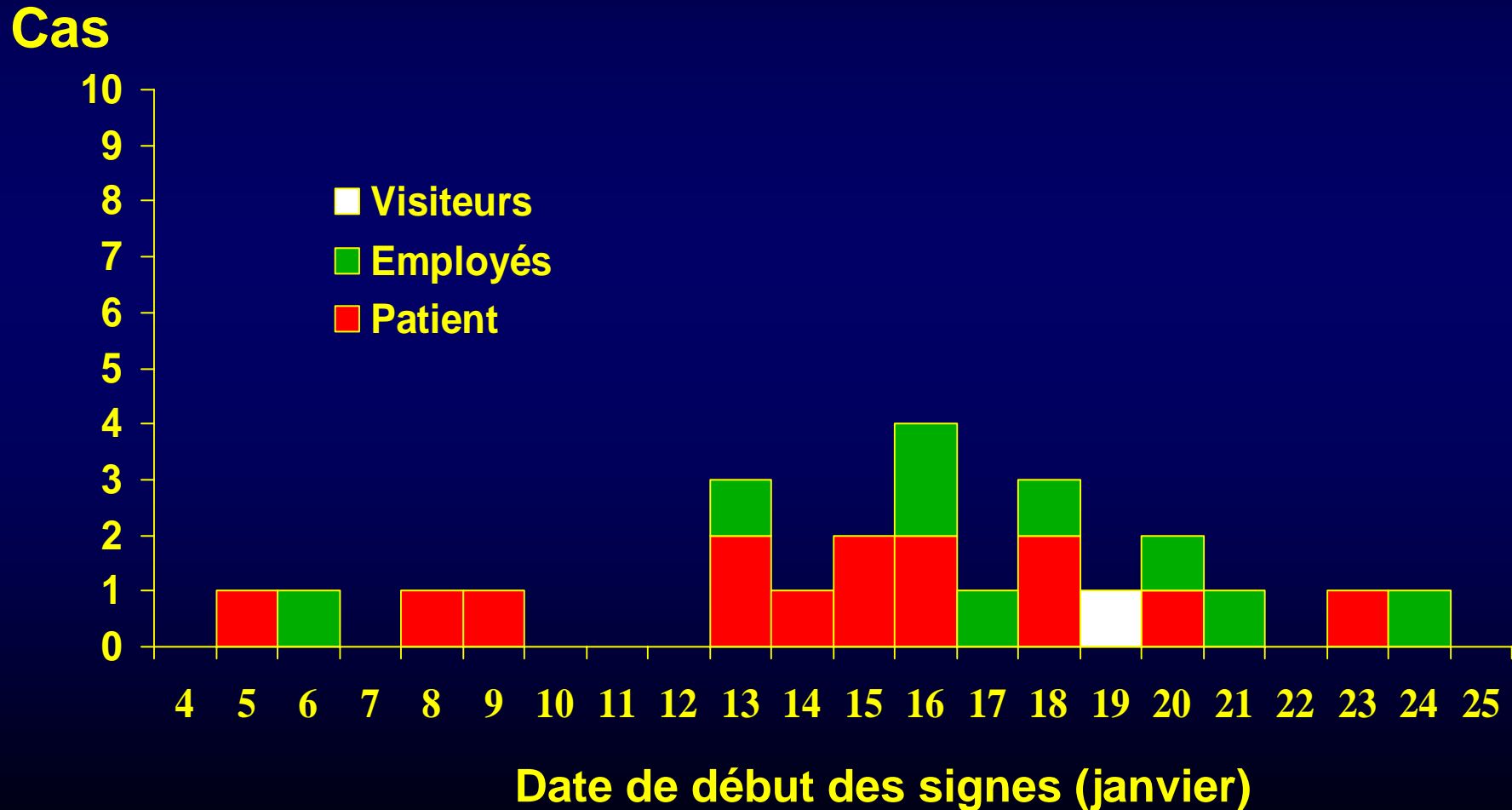


Epidémie de légionellose dans le département du Pas de Calais , France , nov 2003-janvier 2004

Distribution des cas selon la date de début des signes



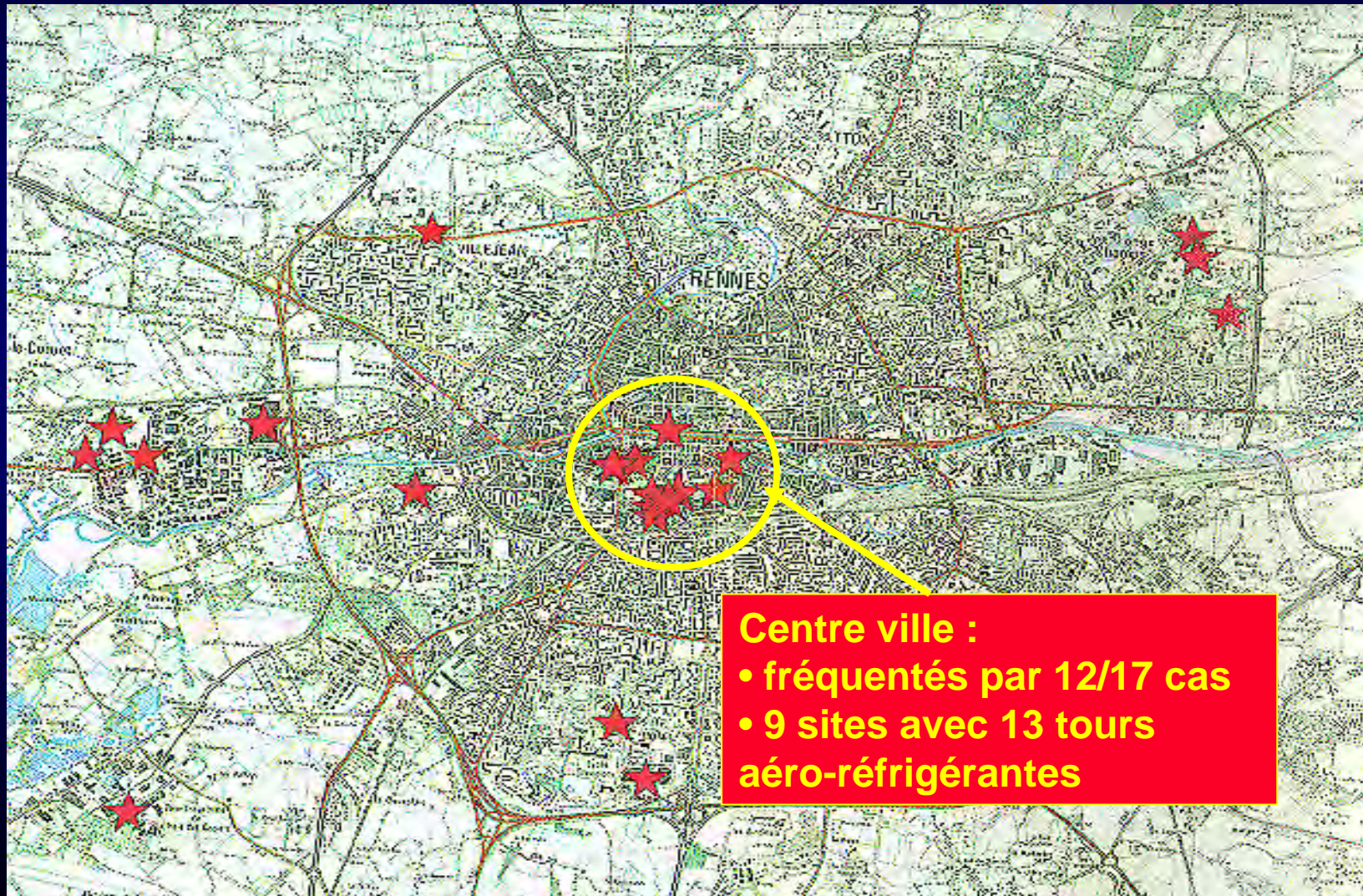
Transmission de personne à personne : épidémie de gastro-entérite, service de moyens séjours, Floride, janvier 1989

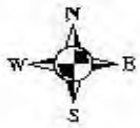


Lieu

- **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 communautaire de légionellose, Rennes, juillet-novembre 2000 habitat ou fréquentation des cas du centre ville

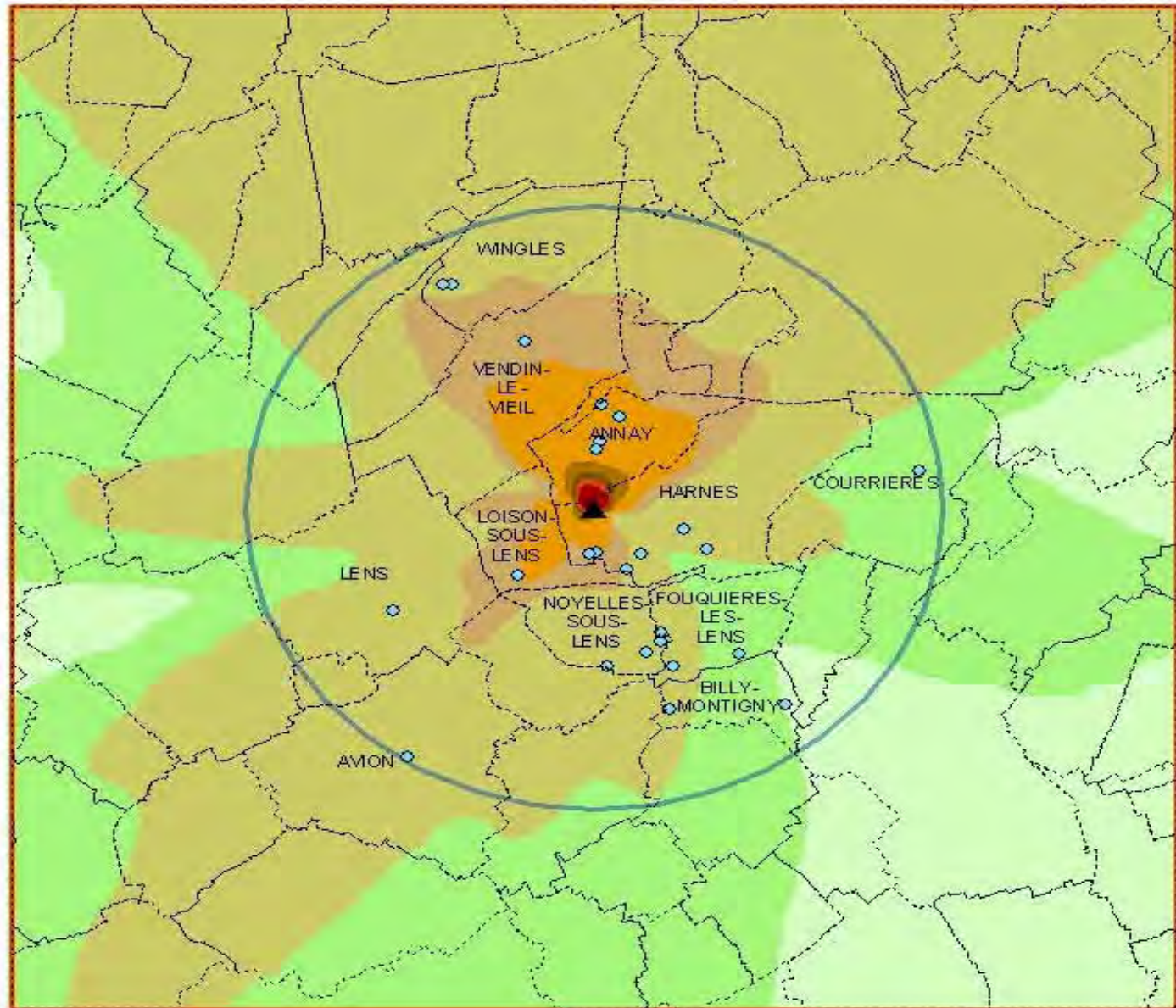




First wave

Episode 1: 2 m/s

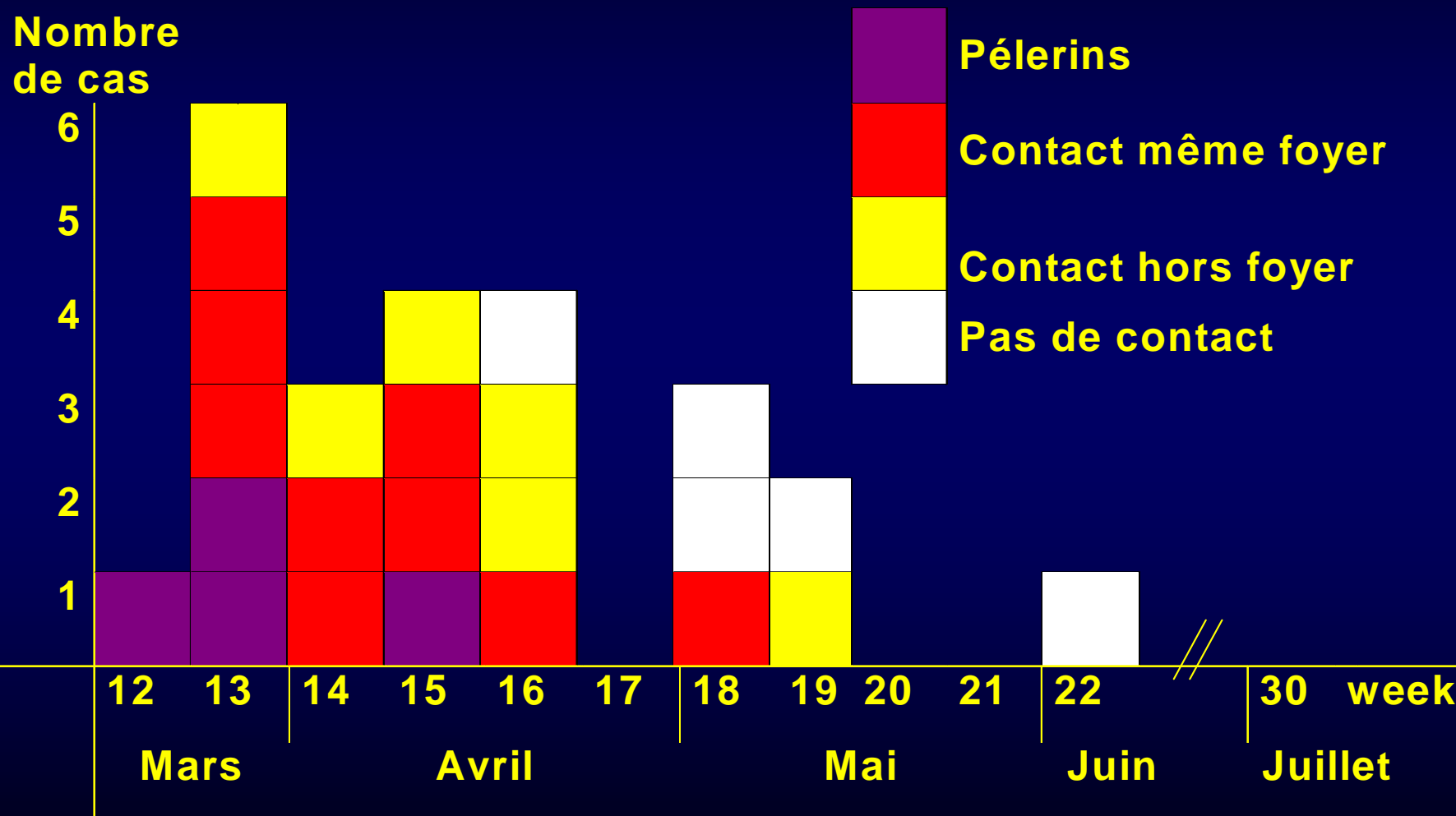
Water Concentration ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)



Personnes

- **Qui est touché ?**
- **Age, sexe, profession, comportement...**
- **Raisonner en taux d'attaque !**
- **Définit 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**
 - **écoliers fréquentant des écoles dont les repas sont préparés dans une même cuisine**

Epidémie de méningite à méningocoque W135 en France, après le pèlerinage à la Mecque, selon le type de contact, France, 2000



Semaine Source: InVS-CNR, Institut Pasteur

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

Etude exploratoire

- **Rechercher ou argumenter une hypothèse**
- **Interroger quelques cas (4 ou 5) de manière très ouverte et complète**
- **Expositions en commun ?**
- **Exemples : Listériose, août 1993**
 - interrogatoire alimentaire de 6 cas
 - 5/6 ont consommé des rillettes de porc
 - achetées de magasins de la chaîne « X » (4/5)
 - hypothèse très plausible à tester

Tester l'hypothèse

- **Enquête à visée étiologique**
- **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

- Choisir les témoins dans la population dont sont issus les cas
- Interrogatoire des cas et témoins avec le même questionnaire et de manière similaire
- 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 de 1993 (450 cas) : résultat de l'enquête cas-témoins, Paris décembre 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, banquet, groupe défini**
- **Collecter les données sur les expositions et la maladie sur tous les cas ou un échantillon**
- **Pour chaque exposition :**
 - **calcul du taux d'attaque (TA) chez les exposés que l'on compare 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'huître, Etablissement X, Paris, décembre 2002; source: BEH 2003;38:177-79

Huîtres de Marseillan	Malade		Non-malade	Total
	N	TA (%)		
Oui	21	58*	15	36
Non	0	0	22	22
Total	21	36	37	58

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

Cohorte rétrospective : taux cumulatif de séropositivité anti-HCV (%) selon l'exposition aux actes médicaux, dans un service de soins subaigus et chroniques, 1980-94.

Expo

Auto-piqueur pour prélèvement de sang capillaire pour l'autocontrôle de la glycémie

à 95%

Endos

- 2.6

Aéros

- 2.3

Admis

- 67.7

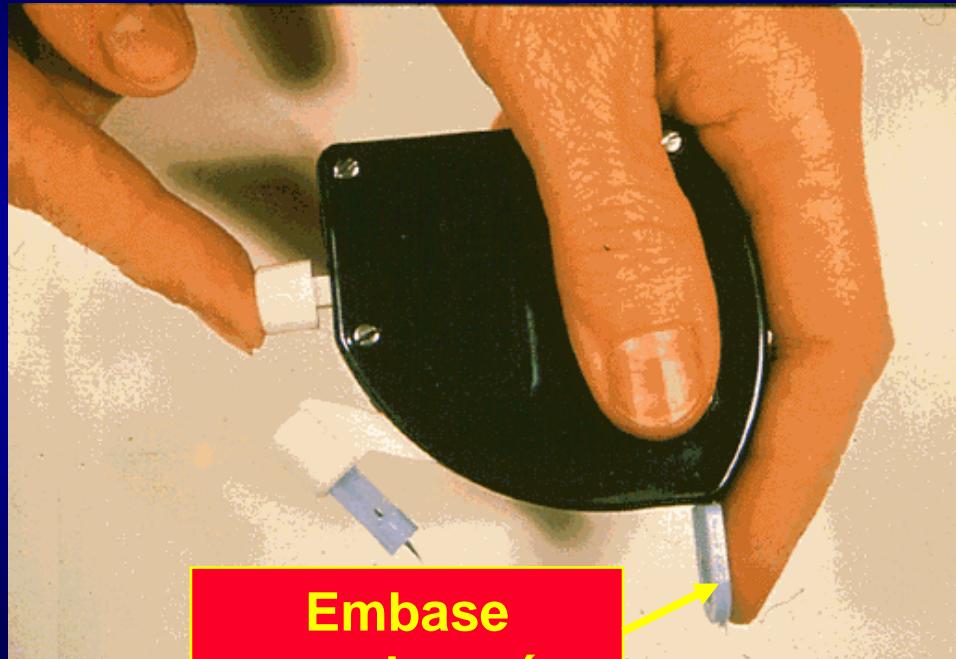
PABA

- 38.1

Auto-

de la g

- 12.0



Embase non changée

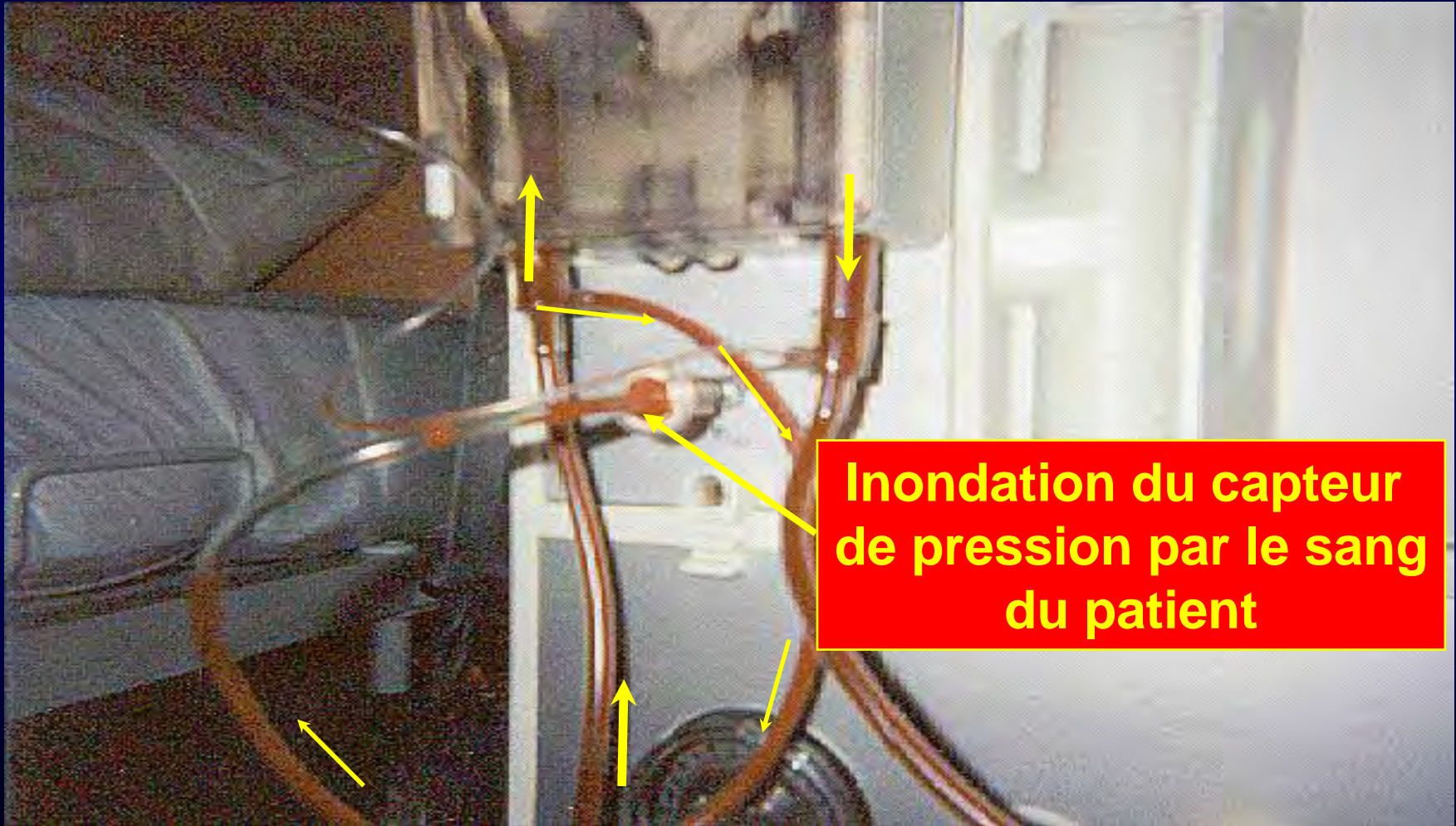
Enquête environnementale

- **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 avec l'enquête épidémiologique**
 - mais orientée par l'épidémiologie
 - attention à la "culture de la norme"
- **Prélèvements environnementaux :**
 - pour comparer les souches humaines et environnementales (laboratoire spécialisée)

Source la plus probable



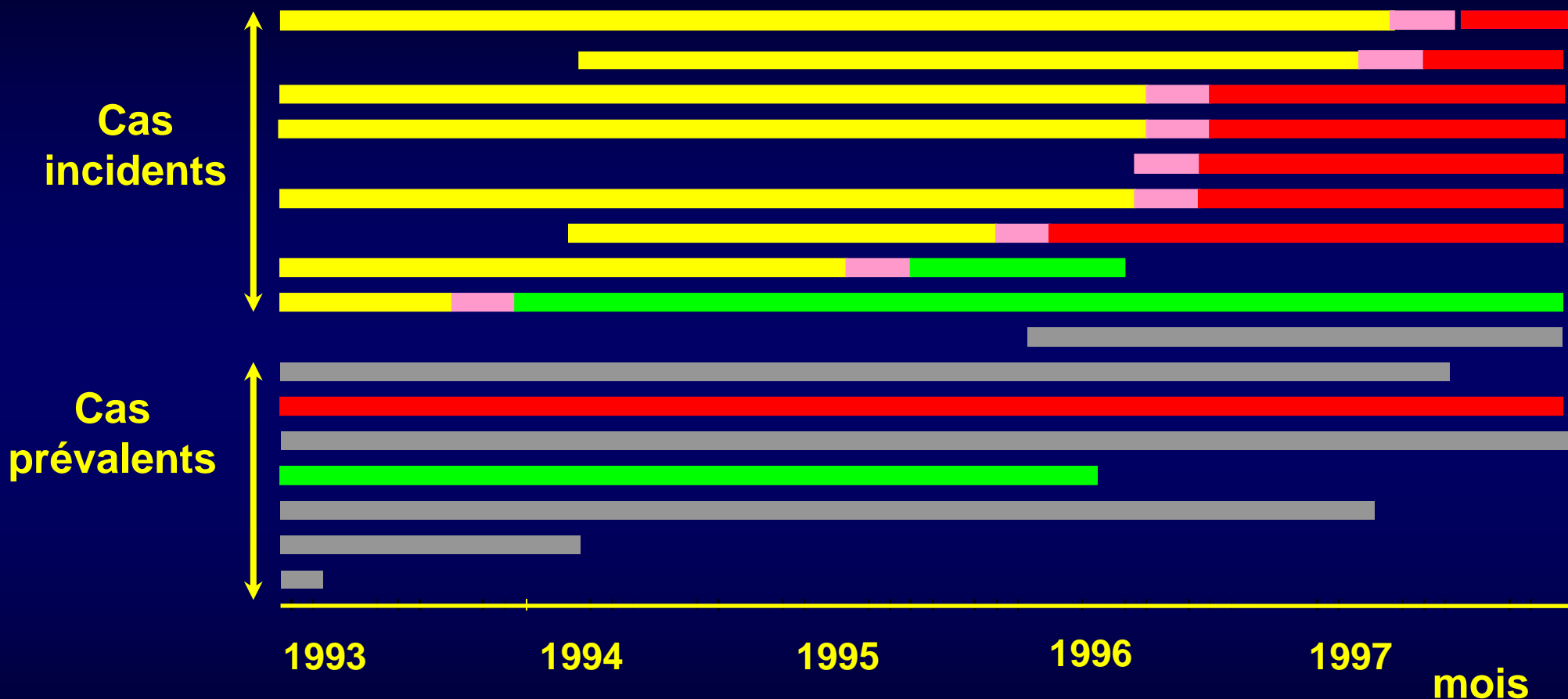
Enquête environnementale : audit en hygiène lors d'une épidémie de séroconversion par VHC en hémodialyse



Enquête microbiologique

- **Comparer les souches des patients**
 - souches identiques ou différentes ?
 - clone ou souches ayant un ancêtre commun ?
- **Comparer les souches des patients et identifiées dans le véhicule ou la source**
- **Systemes de typage adaptés à l'agent**
 - lysotypage, moléculaire (champ pulsé...)
 - phylogénie
- **Laboratoire spécialisé (CNR)**

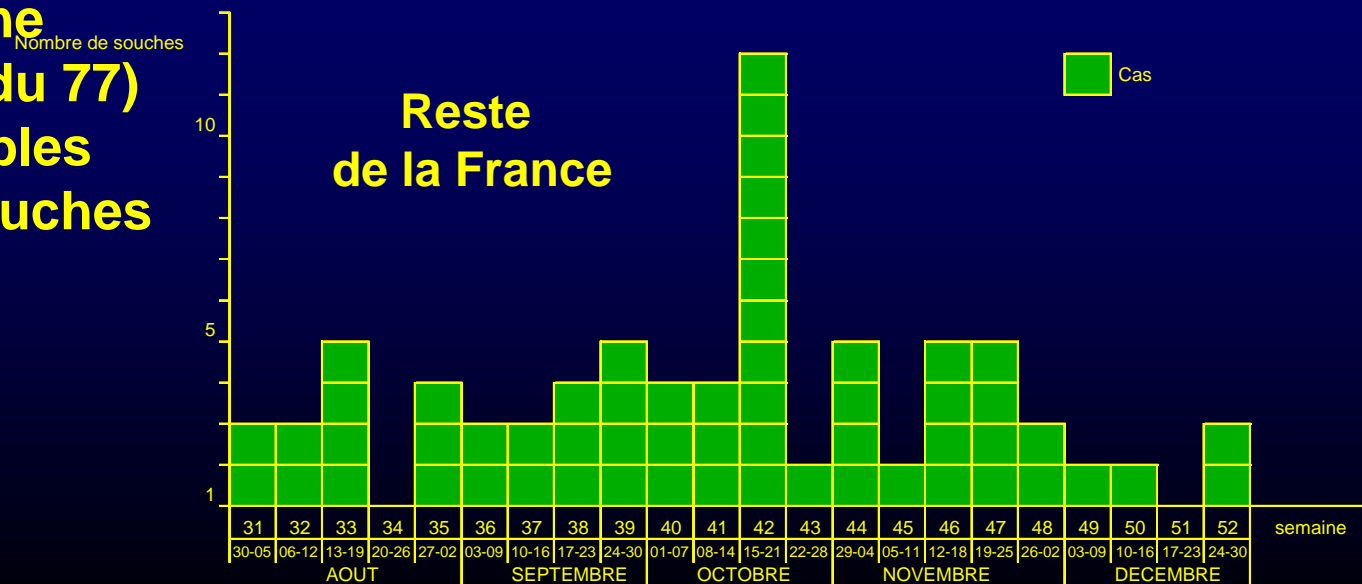
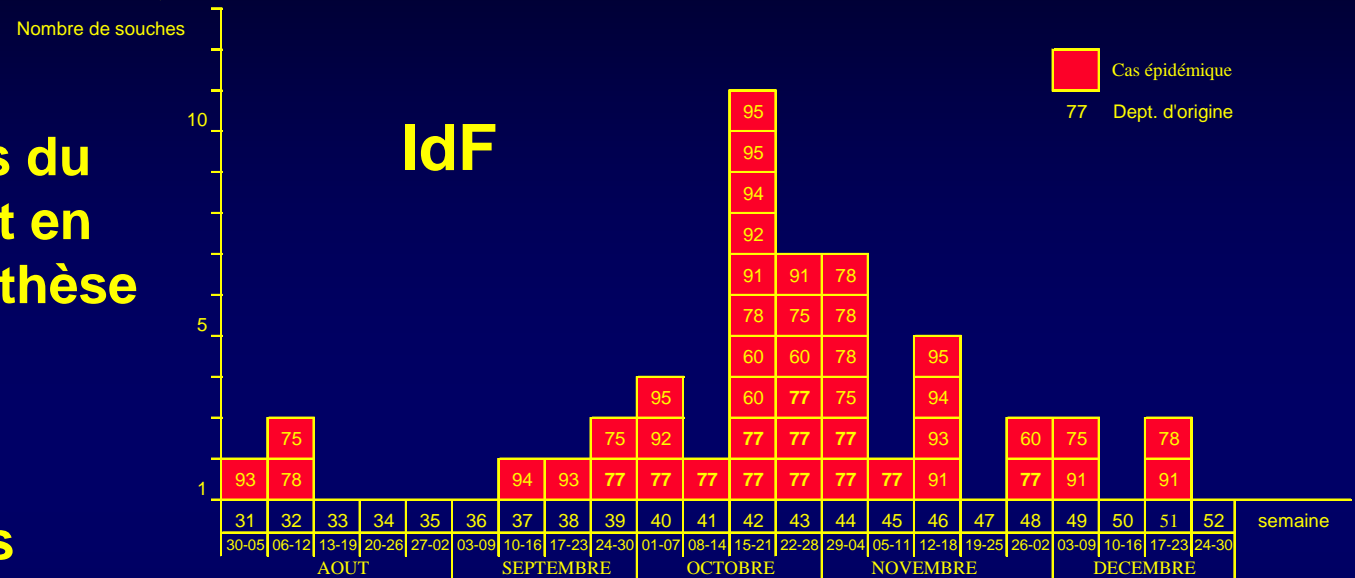
Cas incident et prévalent d'infection par le VHC génotype 2a/2c, centre d'hémodialyse



- séronégatif;
- période de contamination
- souches 2c très proches;
- souches 2a très proches
- souches 2a/2c différentes

Salmonella Infantis en Ile de France et dans le reste de la France, Août-décembre 2001

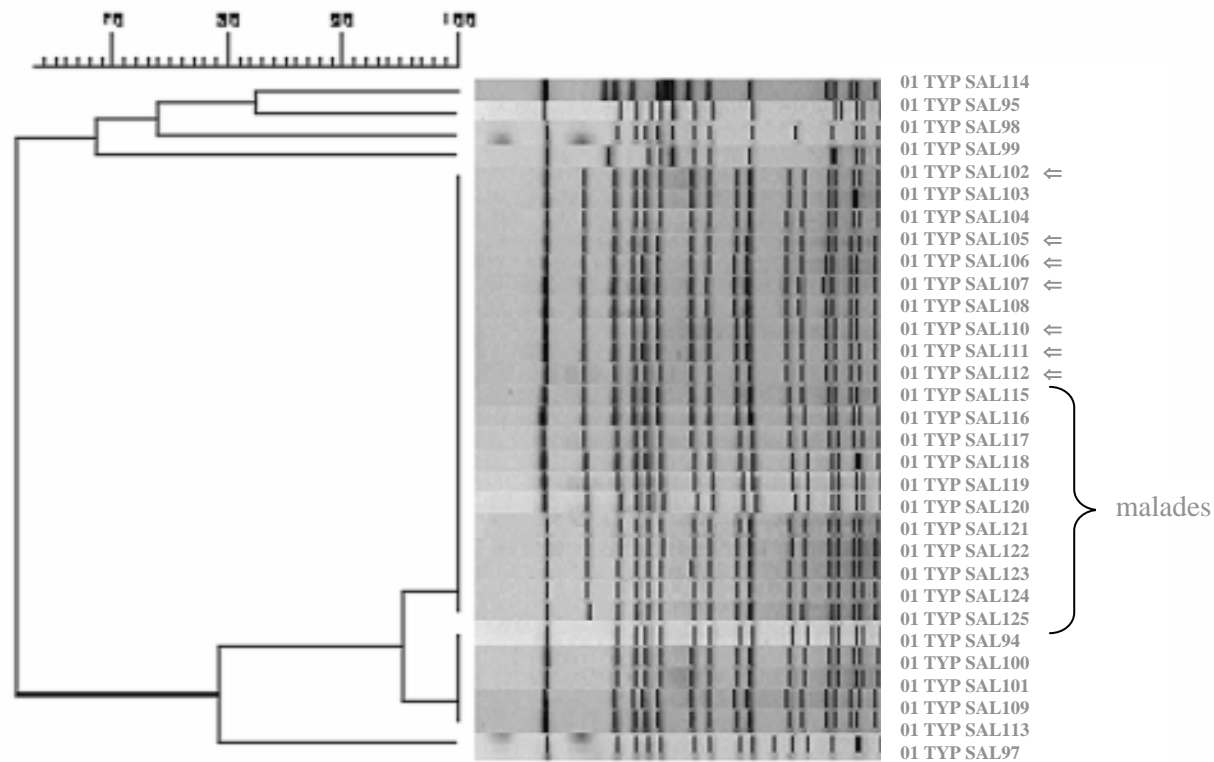
- **S Infantis isolée dans du fromage de brie et lait en Seine et Marne: hypothèse crédible**
- **Enquête cas-témoins peu faisable**
- **Souches alimentaires (fromage de brie d'une unité de production du 77) et humaines disponibles**
- **Comparaison des souches en champ pulsé**



Souches humaines et alimentaires de *S. infantis* en champ pulsé, France, 2001

Source LERHQA, AFSSA

Dendrogramme obtenu après comparaison des coefficients de Dice de chaque profil par la méthode UPGMA.



← brie et fromage au lait cru

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 du produit incriminé

Analyse complète et rapport

- **Indispensable**
 - raffiner l'analyse
 - 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 ? mandat ?**
- **Diplomatie :**
 - rencontrer les responsables
 - expliquer le pourquoi
 - persuader plutôt qu'imposer : collaboration
 - éviter le mot épidémie
- **Coordination : recherche des cas, enquête...**
- **Intérêt d'une "check list"**
- **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**
- **Investigation :**
 - **travail de santé publique**
 - **permet une réponse adaptée**
 - **permet d'améliorer la prévention**
 - **peut apporter des connaissances nouvelles**
- **Démarche scientifique rigoureuse nécessaire**
- **Contraintes de temps**
- **Ne pas négliger les considérations logistiques et administratives**

Rôle des cliniciens

- **Détection**
- **Signalement**
- **Définition et classification de cas**
- **Imputabilité clinique**
- **Suggérer des hypothèses**
- **Soutien de terrain à la réalisation des investigations**
- **Participation aux cellules d'expertise en urgence**
- **Etudes complémentaires**
- **Mise en œuvre des mesures de contrôle**
- **Soutien à la communication de terrain**

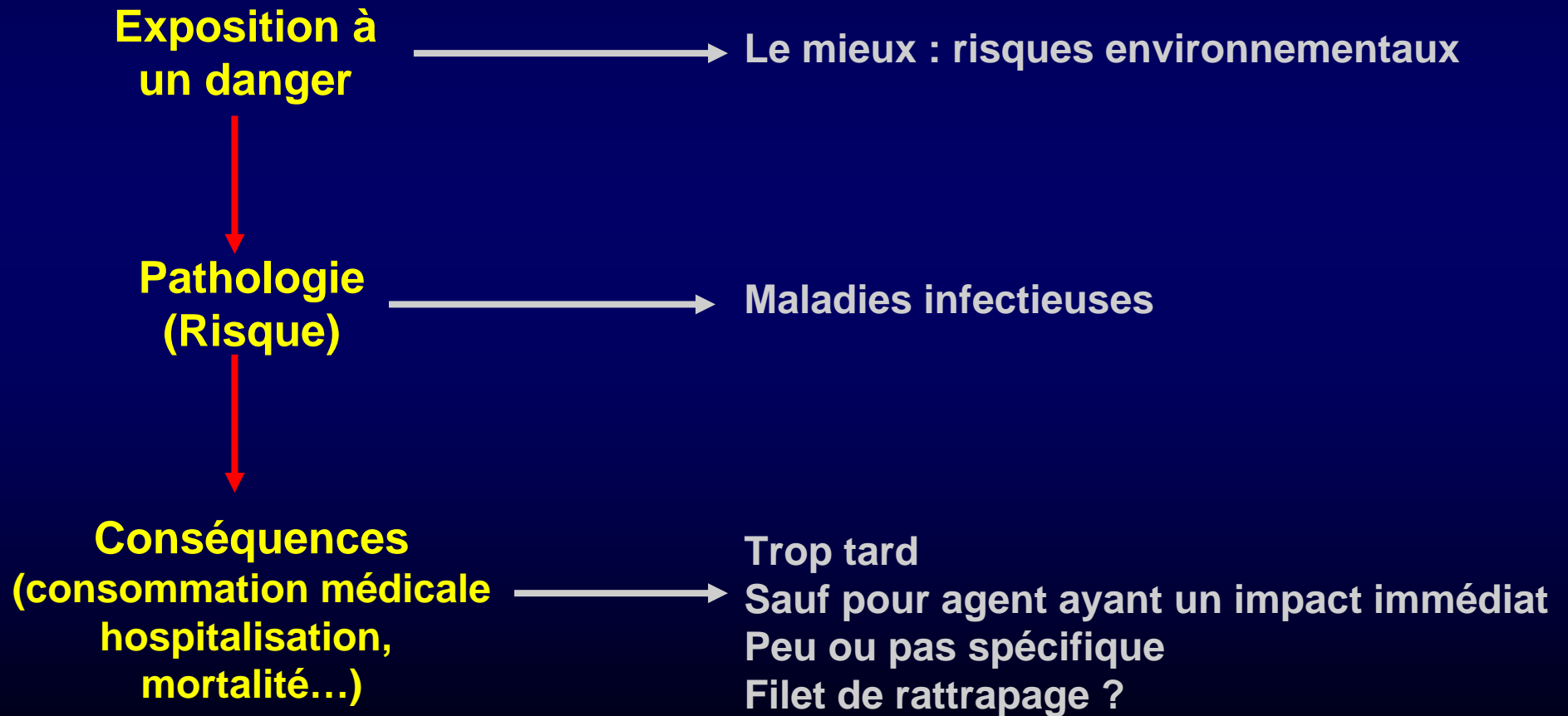
Le rôle des cliniciens: détection

- **Détection: les premiers à voir les malades**
- **Nécessite**
 - **de pouvoir faire rapprochement entre les cas**
 - **de porter un jugement sur potentiel évolutif et son contrôle**
- **Analyse du potentiel de diffusion collective à inclure dans l'analyse clinique de tout patient atteint d'une maladie infectieuse**

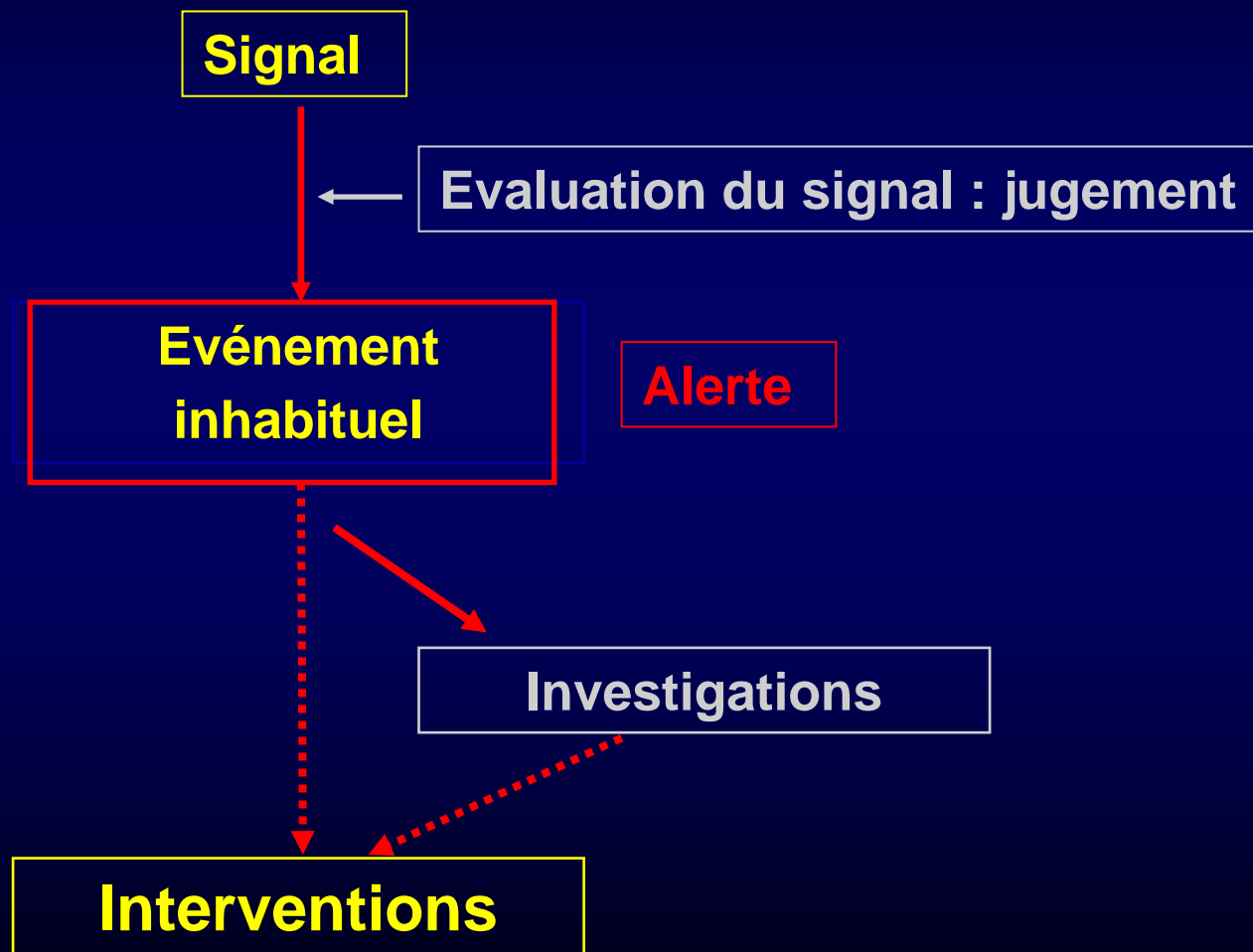
Le rôle des cliniciens: signalement

- **Signalement à l'autorité sanitaire et InVS:**
 - Cas individuel de la DO
 - Des epidémies nosocomiales (signalement des IN)
 - Loi d'août 2004: au préfet de tout phénomène pouvant représenter une menace grave qui signale immédiatement à l'InVS
- **Implique l'analyse d'un menace collective et la prise de mesures**
- **Importance du signalement précoce**
- **Dans le doute mieux vaut signaler, surtout si perception d'un aspect inhabituel: doit permettre un dialogue entre « clinicien signaleur » et « veilleur » dans l'analyse et le jugement à porter**

Niveau de détection possible d'un événement de santé inhabituel



En pratique



Le rôle des cliniciens: définition de cas et recherche de cas

- **La définition de cas inclut des éléments cliniques, biologiques et de temps, lieu et personne**
- **Le clinicien a une expertise à valoriser ici**
- **Cependant, la définition doit rester opérationnelle (simple, sensible et spécifique)**
- **Rôle +++ dans la classification et l'expertise des cas sur dossiers dans certaines épidémies particulières**
- **Alié +++ et relai pour la recherche des cas**

Imputabilité d'une épidémie dans les formes graves ou les décès

- **Epidémie avec décès**
 - **Infections nosocomiales: les patients touchés sont les plus fragiles; imputabilité de l'épidémie pour la mortalité ?**
 - **Chickungunya (maladie mal connue)**
- **Question souvent très « politique »**
- **Quel est le rôle réel de l'épidémie dans les décès**
- **Revue des dossiers indépendantes par clinicien pour définir le niveau d'imputabilité de l'infection épidémique dans les décès**

Suggérer des hypothèses

- **Clinicien le premier à voir les malades**
- **Interrogatoire sur mode de vie et facteurs de risque**
- **Cependant, pas nécessairement fait de manière systématique (formation +++)**
- **Particulièrement utile quand infection transmise de personne à personne (SRAS)**
- **Permet de générer des hypothèses, de faire des recoupements utiles**
- **Cependant, doit être comparé à un groupe témoin**

Soutien à l'investigation

- **Connaissance du terrain, de la maladie**
- **Intégrer dans l'équipe d'investigation**
- **Recherche des cas, revue du questionnaire, hypothèse, soutien logistique...**
- **Accès au dossiers médicaux**
- **Participation aux cellules d'expertises pour la gestion de l'épidémie (conseil su la prise en charge, signes devant amener à consulter, prévention...)**
- **Communication de terrain avec patients, institution, média**

Etudes complémentaires

- **Quand patients en grand nombre ou maladie inhabituelle**
- **Description clinico-biologique**
- **Cohorte pour suivre l'histoire naturelle et du pronostic: Chick...**
- **Evaluation des options de TTT ou de prévention**

Soutien à la mise en œuvre des mesures de contrôle

- Décisions de nature collective qui revient à l'autorité sanitaire
- Rôle des cliniciens dans la décision d'amont
- Rôle +++ pour mise en œuvre
- En particulier si:
 - dépistage
 - prophylaxie
 - isolement
 - Quarantaine
- Importance de les intégrer en amont

Conclusion

- **Investigation épidémie:**
 - faite dans une optique décisionnelle
 - multidisciplinaire
 - les cliniciens y jouent un rôle important, variant, cependant, selon le type d'épidémie
- **Peut aussi être une opportunité pour des études complémentaires**
- **Coordination nécessaire pour éviter la compétition ce qui est encore fréquent**
- **Pression forte: importance de la coordination**
- **Interaction et complémentarité**

DORMEZ BRAVES
GENS !

IL EST MINUIT
ET PAS D'ÉPIDÉMIE!

Markus

DING
DING

DING

