

> **SOMMAIRE // Contents**

ARTICLE // Article

Analyse des gains en santé de plusieurs scénarios d'amélioration de la qualité de l'air en France continentale
// An analysis of the health benefits of alternative scenarios of improved air quality in mainland Francep. 430

Mathilde Pascal et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Toxi-infection alimentaire collective à norovirus liée à la consommation d'huîtres lors d'un repas d'entreprise – Étude de cohorte, Toulouse, janvier 2015
// An oyster-associated norovirus outbreak following a corporate dinner – Cohort study, Toulouse (France), January 2015p. 438

Cécile Durand et coll.

Santé publique France, Cellule d'intervention en région (Cire) Languedoc-Roussillon Midi-Pyrénées, Toulouse, France

ARTICLE // Article

Épidémie d'hépatite E associée à la consommation d'un porcelet grillé à la broche, Bretagne, 2013
// Hepatitis E outbreak associated with the consumption of a spit-roasted piglet, Brittany (France), 2013p. 444

Yvonnick Guillois et coll.

Santé publique France, Cellule d'intervention en région (Cire) Bretagne, Rennes, France

ARTICLE // Article

Date de diagnostic de cancer et date d'effet d'affection de longue durée pour cancer : quelle concordance ?
// Date of cancer diagnosis and date of long term illness onset for cancer: any concordance?p. 450

Yao Cyril Kudjawa et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://mvs.santepubliquefrance.fr>

Directrice de la publication : François Bourdillon, directeur général de Santé publique France
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messaï
Secrétaires de rédaction : Farida Mihoub
Comité de rédaction : Juliette Bloch, Anses; Cécile Brouard, Santé publique France; Sandrine Danet, HCAAM; Cécile Durand / Damien Mouly, Cire Occitanie; Mounia El Yamani, Santé publique France; Claire Fuhrman, Santé publique France; Bertrand Gagnière, Cire Ouest; Romain Guignard, Santé publique France; Françoise Hamers, Santé publique France; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, Santé publique France; Stéphanie Toutain, Université Paris Descartes; Philippe Tuppin, CnamTS; Agnès Verrier, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.
Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

ANALYSE DES GAINS EN SANTÉ DE PLUSIEURS SCÉNARIOS D'AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE L'AIR EN FRANCE CONTINENTALE

// AN ANALYSIS OF THE HEALTH BENEFITS OF ALTERNATIVE SCENARIOS OF IMPROVED AIR QUALITY IN MAINLAND FRANCE

Mathilde Pascal¹ (mathilde.pascal@santepubliquefrance.fr), Perrine de Crouy Chanel¹, Vèrene Wagner¹, Magali Corso¹, Claude Tillier², Malek Bentayeb¹, Myriam Blanchard¹, Amandine Cochet¹, Laurence Pascal¹, Sabine Host³, Sarah Gorla¹, Alain Le Tertre¹, Aymeric Ung¹, Pascal Beaudeau¹, Sylvia Medina¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Santé publique France, Cellule d'intervention en région (Cire) Bourgogne Franche-Comté, Saint-Maurice, France

³ Observatoire régional de santé Île-de-France, Paris, France

Soumis le 16.03.2016 // Date of submission: 03.16.2016

Résumé // Abstract

La pollution de l'air est désormais considérée comme la première cause environnementale de mort prématurée dans le monde. Des résultats récents d'études de cohortes ont permis d'affiner les estimations du risque de décès associé à l'exposition chronique aux particules fines (PM_{2,5}) dans les populations européennes et françaises. Ces nouveaux résultats épidémiologiques ont été utilisés pour mettre à jour l'évaluation de l'impact des PM_{2,5} sur la mortalité en France continentale.

La méthode d'évaluation quantitative des impacts sanitaires a été utilisée, appliquée à un modèle estimant les concentrations moyennes annuelles de PM_{2,5} sur une grille de maille 2 X 2 km pour la période 2007-2008. Les gains en santé associés à différents scénarios d'amélioration de la qualité de l'air ont été calculés pour la France métropolitaine pour la période 2007-2008.

La pollution d'origine anthropique est responsable de 9% de la mortalité en France, correspondant à 48 283 [IC95%: 17 527-74 426] décès attribuables par an. Dans les zones urbaines de plus de 100 000 habitants, en moyenne, 15 [5-25] mois d'espérance de vie à 30 ans sont perdus en relation avec les PM_{2,5}. Le poids des PM_{2,5} est également important dans les zones rurales (9 [3-14] mois de perte d'espérance de vie en moyenne).

Si l'ensemble des communes de France continentale réussissaient à atteindre les niveaux de PM_{2,5} observés dans les 5% des communes les moins polluées de la même classe d'urbanisation, la mortalité pourrait diminuer de 7% et 9 [3-14] mois d'espérance de vie pourraient être gagnés en moyenne, représentant 34 517 [12 401-53 696] décès évités chaque année. Si aucune des communes ne dépassait la valeur guide de l'Organisation mondiale de la santé pour les PM_{2,5} (10 µg/m³), 17 712 [6 339-27 647] décès pourraient être évités chaque année. Le respect de la valeur 2020 de la réglementation européenne (20 µg/m³) pourrait permettre de sauver 11 [4-17] vies par an.

Ces résultats montrent que les différents scénarios envisagés de baisse des niveaux de pollution de l'air pourraient se traduire par des gains considérables pour la santé.

Worldwide, air pollution has become a main environmental cause of premature mortality. Recent cohort studies have contributed to adjust estimates of health risks associated with chronic exposure to fine particulate matter (PM_{2,5}) in European and French populations. These new epidemiological results were used to update the assessment of PM_{2,5} mortality impacts in mainland France.

The quantitative assessment method of health impacts was applied to PM_{2,5} annual concentrations modeled on a 2 km grid, for the 2007-2008 period. Health benefits associated with alternative scenarios of air quality improvement were computed for mainland France for 2007-2008.

Anthropogenic PM_{2,5} represents 9% of the total mortality in France, representing more than 48,283 [CI95%: 17,527-74,426] attributable deaths per year. In urban areas of >100,000 inhabitants, on average, 15 [5-25] months of life expectancy at 30 are lost because of PM_{2,5}. The PM_{2,5} burden is equally large in rural areas; (9 [3-14] months of life expectancy loss on average.

If all municipalities were to reach the levels of PM_{2,5} observed in 5% of the least polluted ones of the same urban category, mortality could decrease by 7%, and 9 [3-14] months of life expectancy could be gained on average, representing 34,517 [12,401-53,696] avoided deaths each year. If none of the municipalities exceeded the World Health Organization guideline value for PM_{2,5} (10 µg/m³), 17,712 [6,339-27,647] deaths would be

avoided each year. Compliance with the European 2020 regulatory value ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$) could contribute to save 11 [4-17] lives per year.

These findings demonstrate that the different scenarios of air pollution decrease could result in considerable benefits for health.

Mots-clés : Pollution de l'air, Mortalité, Particules fines, Évaluation quantitative d'impact sanitaire
// Keywords: Air pollution, Mortality, Fine particulate matter, Quantitative assessment of health impact

Introduction

L'exposition à la pollution de l'air concerne l'ensemble de la population et favorise le développement de pathologies chroniques, ce qui se traduit par une augmentation de la mortalité, une baisse de l'espérance de vie et un recours accru aux soins. En particulier, les effets sanitaires des particules fines (PM) sont désormais documentés par de nombreuses études épidémiologiques¹.

En complément des études épidémiologiques étiologiques, les évaluations quantitatives d'impacts sanitaires (EQIS) permettent d'estimer les conséquences sanitaires attendues d'une modification des niveaux des polluants atmosphériques. La première EQIS menée en France dans le cadre d'une étude tri-nationale (Autriche-France-Suisse) avait estimé, en 1996, que les particules fines d'un diamètre aérodynamique inférieur à $10 \mu\text{m}$ (PM_{10}) étaient responsables de près de 32 000 décès chaque année². Le programme européen *Clean air for Europe* (CAFE) avait pour sa part estimé, en 2000, que la pollution décrite par l'indicateur des $\text{PM}_{2,5}$ d'origine anthropique était responsable de 42 000 décès par an en France³. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le *Global Burden of Disease* (GBD)⁴ ont, quant à eux, estimé en 2010 que près de 16 900 décès pourraient être évités chaque année en France si les concentrations en particules fines d'un diamètre aérodynamique inférieur à $2,5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2,5}$) ne dépassaient pas $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Toutes ces EQIS offrant des estimations de l'impact sanitaire global de la pollution particulaire en France mobilisent des données, des périodes, des zones d'études et des scénarios de réduction de la pollution de l'air différents. Des résultats épidémiologiques mieux adaptés aux populations européennes et françaises sont aujourd'hui disponibles, ainsi que des données environnementales cohérentes pour l'ensemble du territoire national continental.

Ces nouvelles données ont été utilisées ici pour mettre à jour les estimations de l'impact sanitaire au niveau national, étudier les variations régionales de la pollution de l'air et de son impact sur la santé, et pour apporter une information sur l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique dans les zones non couvertes par les stations de mesures installées dans le cadre de la surveillance réglementaire de la qualité de l'air. Cette EQIS estime également les bénéfices attendus de diminutions des concentrations de $\text{PM}_{2,5}$ selon différents scénarios.

Méthode

La méthode correspond à une extension de celle recommandée par l'Institut de veille sanitaire⁽¹⁾ en 2013 pour réaliser une EQIS à l'échelle d'une agglomération⁵ à l'ensemble des communes de France continentale (communes correspondant au référentiel Insee 2008). Elle est résumée ici et décrite plus en détail par ailleurs⁶. Cette méthode permet d'estimer les impacts de la pollution, toutes choses égales par ailleurs, sans considérer de délai entre l'amélioration de la qualité de l'air et l'observation des bénéfices sanitaires.

L'impact de l'exposition aux $\text{PM}_{2,5}$ sur la mortalité a été calculé selon les équations de l'EQIS décrites dans le rapport d'étude⁶ et les résultats ont été exprimés en nombre de décès évitables, en gain moyen en espérance de vie à 30 ans et en nombre total d'années de vie gagnées à 30 ans. Le nombre d'années de vie gagnées à 30 ans correspond, dans chaque commune, au gain moyen en espérance de vie à 30 ans multiplié par la population âgée de 30 ans vivant dans la commune en 2007-2008.

Les éléments nécessaires à la réalisation d'une EQIS sont les données environnementales et sanitaires, le risque relatif (RR) reliant concentration du polluant et effet sanitaire et les scénarios d'évolution des concentrations du polluant. Cette EQIS s'est concentrée sur les impacts des $\text{PM}_{2,5}$ sur la mortalité toutes causes des 30 ans et plus, comme recommandé par l'OMS⁷.

Évaluation de l'exposition

L'étude a exploité les données les plus récentes (2007-2008) du modèle Gazel-Air, qui fournit, pour la France continentale, des estimations des concentrations annuelles de $\text{PM}_{2,5}$ pour la période 1989-2008 sur une maille de 2 km de côté. Ce modèle résulte de la mise en œuvre du modèle chimie-transport Chimere, dont les résultats sont disponibles sur une maille de 30 km pour l'Europe et de 10 km pour la France. Les données font l'objet d'un traitement statistique pour fournir une grille finale à 2 km. Le modèle prend en compte, entre autres, les principaux points fixes d'émission de pollution, les émissions des principaux axes routiers et les émissions biogéniques dues à la végétation⁸. Les concentrations annuelles de $\text{PM}_{2,5}$ sur la période 2007-2008 ont été estimées dans chaque commune française à partir des concentrations sur la grille de 2 km. Lorsqu'une commune est entièrement incluse dans une maille de la grille, la concentration estimée pour cette commune

⁽¹⁾ Devenu Santé publique France depuis mai 2016.

est celle de la maille, mais si une commune se situe à l'intersection de plusieurs mailles, la concentration est estimée par une moyenne pondérée par la surface de chaque maille du modèle recoupant le territoire de la commune. Les données de mortalité toutes causes et de population ont également été recueillies par classe d'âge à la commune auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC-Inserm) et de l'Insee, pour la période 2007-2008.

Choix du risque relatif

Le choix a été fait de privilégier les risques relatifs (RR) provenant des études les plus récentes analysant les effets des $PM_{2,5}$ sur la mortalité totale dans des populations européennes et françaises : l'étude européenne Escape, qui inclut 22 cohortes⁹, et l'étude française Gazel-Air, qui s'appuie sur des données de la cohorte Gazel¹⁰. Ces études portent sur des participants européens et français âgés de plus de 30 ans.

Escape a rassemblé au total 22 cohortes européennes suivant 367 251 participants pendant en moyenne 14 ans, qui habitaient majoritairement dans des zones urbaines⁹. Parmi eux, la cohorte E3N rassemblait des femmes résidant à Paris, Grenoble, Lyon et Marseille. Les concentrations moyennes de $PM_{2,5}$ aux adresses des participants de l'ensemble des cohortes d'Escape variaient de 6 à 31 $\mu g/m^3$ selon la cohorte. Escape estime un RR de 1,14 (intervalle de confiance à 95%, IC95% : [1,04-1,27]) pour une augmentation de 10 $\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$ ⁹. La cohorte Gazel a rassemblé 20 327 participants résidant sur tout le territoire métropolitain, dont la moitié vivant dans des agglomérations de plus de 100 000 habitants. Les concentrations annuelles moyennes de $PM_{2,5}$ au code postal des participants de la cohorte variaient de 4 à 29 $\mu g/m^3$ en 1989, et de 2 à 21 $\mu g/m^3$ en 2008. L'étude Gazel-Air estime un RR de 1,15 [0,98-1,35] pour une augmentation de 10 $\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$ ¹⁰. Nous avons combiné les informations fournies par ces deux études afin de réaliser un compromis entre la représentativité de l'étude française Gazel et la puissance statistique de l'étude européenne Escape incluant des participants français. La méthode consiste à réaliser une méta-analyse des RR issus d'Escape et de Gazel-Air, puis à en dériver un RR recentré pour Gazel-Air¹¹. En l'absence d'hétérogénéité entre les résultats observés dans chaque cohorte, le méta-risque et l'estimateur recentré pour Gazel-Air étaient identiques. Le RR correspondant de 1,15 [1,05-1,25] pour une augmentation de 10 $\mu g/m^3$ de $PM_{2,5}$ a donc été retenu.

Des choix alternatifs ont également été examinés : réaliser une méta-analyse de toutes les cohortes européennes publiant des résultats sur les $PM_{2,5}$ et la mortalité totale, *i.e.* Escape, Gazel, une cohorte italienne (RR 1,04 [1,03-1,05]¹²), une cohorte anglaise (RR 1,13 [1-1,27]¹³) et une cohorte néerlandaise (RR 1,06 [0,97-1,16]¹⁴). Le risque combiné issu de cette méta-analyse est de 1,04 [1,03-1,05] pour une augmentation de 10 $\mu g/m^3$ des niveaux de $PM_{2,5}$. En enlevant l'étude italienne, qui influe énormément

sur la méta-analyse (97%), le RR combiné est de 1,11 [1,05-1,17]. Nous avons également testé l'utilisation du RR recommandé par l'OMS sur la base d'une méta-analyse internationale (RR 1,06 [1,05-1,07])⁷. Dans tous les cas, l'IC95% des RR a été utilisé pour calculer l'IC95% de l'impact.

Scénarios

Dans un premier temps, le poids « absolu » de la pollution liée aux activités anthropiques en termes de mortalité a été approché par le nombre de décès évités chaque année si toutes les communes françaises atteignaient les niveaux de $PM_{2,5}$ observés dans les communes françaises les moins polluées (scénario « sans pollution anthropique »). Le seuil définissant les communes les moins polluées a été fixé au percentile 5 de la distribution des concentrations des $PM_{2,5}$ estimées dans les communes rurales françaises (moins de 2 000 habitants) : 4,9 $\mu g/m^3$.

Quatre scénarios alternatifs de réduction possibles des niveaux de la pollution ont ensuite été considérés. Pour le premier scénario, les communes ont été réparties en quatre classes d'urbanisation : communes rurales (moins de 2 000 habitants), communes appartenant à une agglomération de 2 000 à 20 000 habitants, communes appartenant à une agglomération de 20 000 à 100 000 habitants et communes appartenant à une agglomération de plus de 100 000 habitants. Il s'agit d'un scénario prospectif dans lequel les communes les moins polluées de chaque classe d'urbanisation sont prises en référence. Pour chaque classe d'urbanisation, la valeur à atteindre correspond au percentile 5 de la distribution de concentrations de $PM_{2,5}$ dans les communes de la même classe d'urbanisation (scénario « communes équivalentes les moins polluées ») (tableau).

Les trois autres scénarios ont évalué les bénéfices escomptés sur la mortalité du respect des valeurs seuils proposées par l'OMS (10 $\mu g/m^3$ en moyenne annuelle pour les $PM_{2,5}$), de celles du Grenelle de l'environnement (15 $\mu g/m^3$) et des valeurs imposées par la directive européenne [25 $\mu g/m^3$ (valeur limite 2015) et 20 $\mu g/m^3$ (valeur cible 2020)].

Résultats

L'étude a porté sur 36 219 communes rassemblant plus de 61,6 millions d'habitants, dont 38,7 millions âgés de 30 ans et plus. Parmi ces communes, 4% appartenaient à des agglomérations de plus de 100 000 habitants rassemblant plus de 28 millions d'habitants, dont 17 millions âgés de plus de 30 ans (tableau).

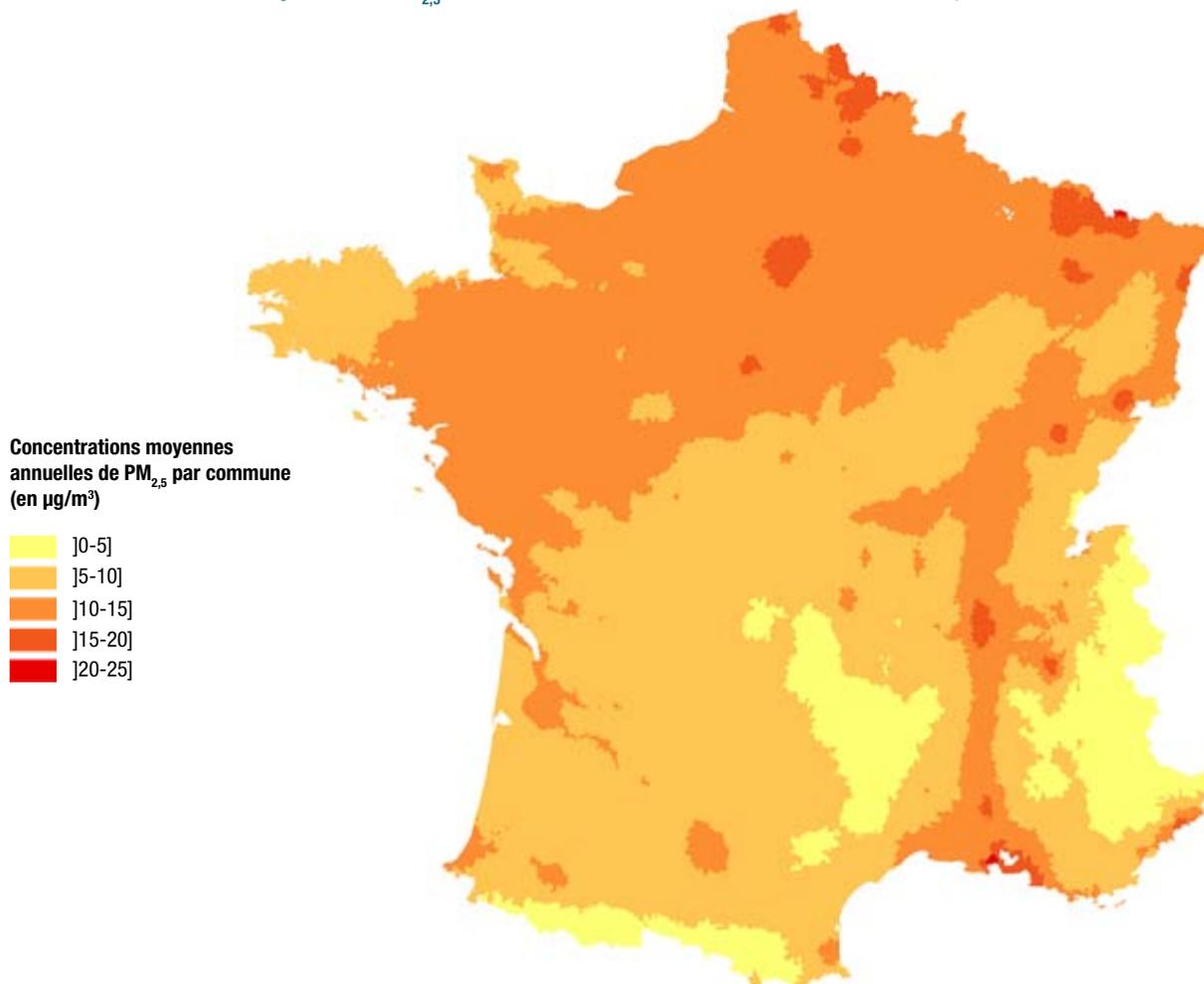
La figure 1 illustre les variations géographiques des concentrations de $PM_{2,5}$ utilisées pour l'EQIS. Les concentrations les plus élevées étaient rencontrées dans les grandes agglomérations, dans le nord-est de la France et sur le couloir rhodanien. En moyenne, les concentrations étaient plus faibles dans les communes rurales et plus élevées dans les communes appartenant à des agglomérations

Population, mortalité et concentrations de $PM_{2,5}$ selon la classe d'urbanisation en France continentale, 2007-2008

	Communes rurales (moins de 2 000 habitants)	Communes appartenant à une unité urbaine de 2 000 à 20 000 habitants	Communes appartenant à une unité urbaine de 20 000 à 100 000 habitants	Communes appartenant à une unité urbaine de plus de 100 000 habitants	Total
Nombre de communes	29 008	3 847	1 597	2 028	36 219
Population (30 ans et plus)	9 193 516	6 996 488	5 288 696	17 245 271	38 172 971
Population totale	13 901 065	10 702 664	8 256 230	28 793 223	61 653 182
Mortalité annuelle toutes causes des 30 ans et plus (pour 100 000 habitants de 30 ans et plus)	1 349	1 533	1 459	1 183	1 371
Concentration moyenne annuelle en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ des $PM_{2,5}$ (P5*;P95)	9,9 (4,9;14,0)	10,6 (5,7;14,8)	10,9 (6,5;15,3)	13,6 (9,2;18,2)	
% de la population exposée à plus de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$	56%	63%	65%	95%	76%

* Références du scénario « communes équivalentes les moins polluées ». P5 : 5^e percentile ; P95 : 95^e percentile.

Figure 1

Concentrations annuelles moyennes de $PM_{2,5}$ utilisées dans l'EQIS. Modèle Gazel-Air 2007-2008, France continentale

Source : IGN-GéoFLA, 2008 ; Gazel, 2007-2008 ; InvS, 2015.

de taille importante (tableau). Dans les plus grandes villes, près de 95% de la population étaient exposés à des valeurs dépassant le seuil recommandé par l'OMS pour protéger la santé ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Plus de la moitié de la population était également exposée à des concentrations dépassant ce seuil dans des villes plus petites et dans des communes rurales (tableau).

Poids des particules d'origine anthropique

La pollution d'origine anthropique est responsable de 9% de la mortalité totale en France, représentant 48 283 (IC95%: [17 527-74 426]) décès attribuables chaque année. La figure 2 présente le gain en espérance de vie à 30 ans dans chaque commune si les concentrations annuelles en $\text{PM}_{2,5}$ n'y dépassaient pas $4,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$, ce qui correspond à la valeur maximale rencontrée dans les 5% des communes les moins polluées, principalement localisées dans les massifs montagneux. Les personnes âgées de 30 ans gagneraient en moyenne 9 (IC95%: [3-15]) mois d'espérance de vie, soit 951 827 (IC95%: [329 277-1 534 634]) années de vie gagnées (figure 2). Plus de la moitié des bénéficiaires seraient

observés dans les communes appartenant à une unité urbaine de plus de 100 000 habitants (figure 3).

Scénario « communes équivalentes les moins polluées »

Si toutes les communes atteignaient les concentrations les plus faibles ⁽²⁾ observées dans les communes équivalentes (en termes de type d'urbanisation et de taille), la mortalité totale baisserait de 7%, soit 34 517 [12 401-53 696] décès évités chaque année en France. Les personnes âgées de 30 ans gagneraient alors en moyenne 9 [3-14] mois d'espérance de vie, soit 648 823 [225 171-1 042 238] années de vie gagnées à l'échelle de la France continentale.

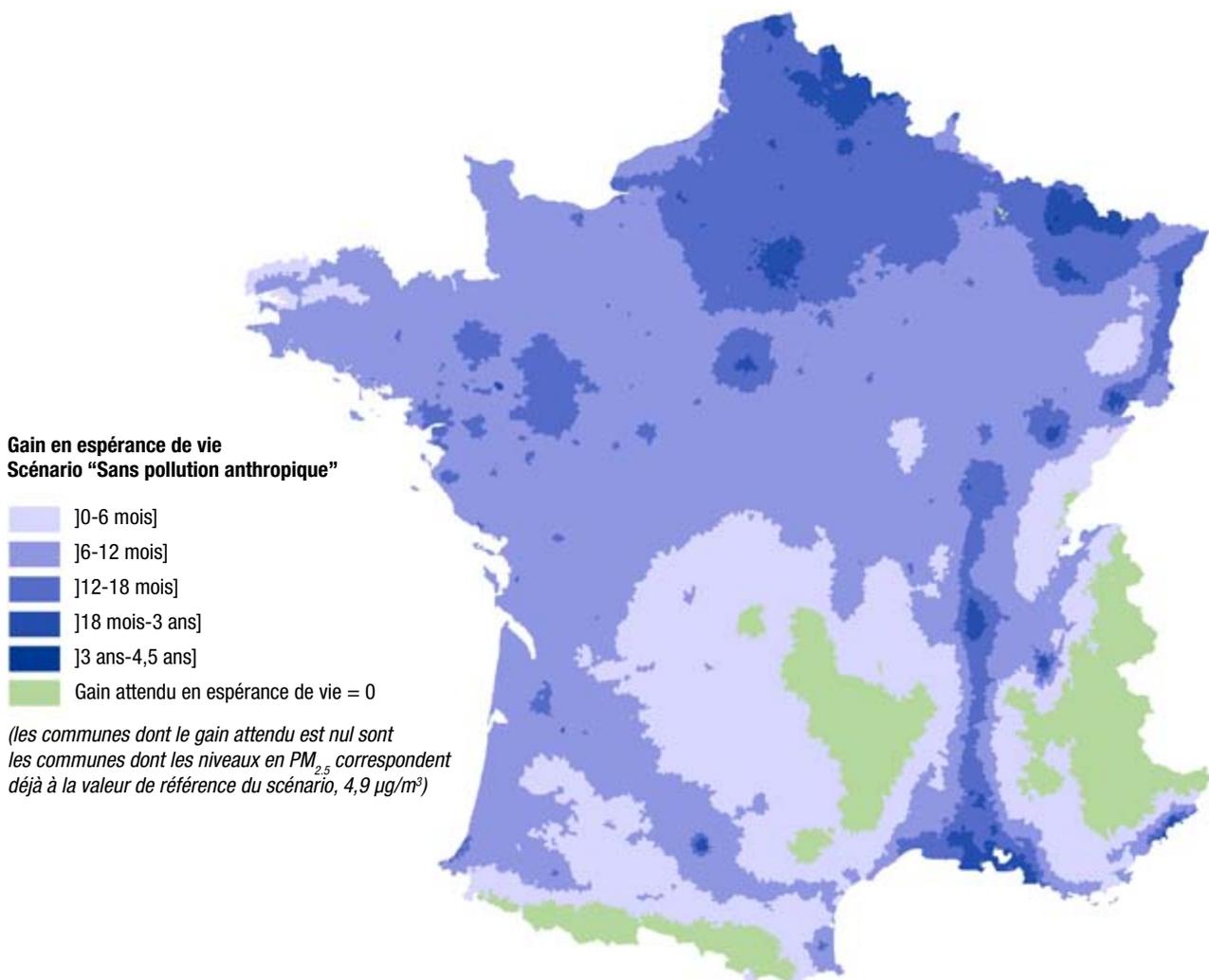
Scénario « OMS »

47 millions de personnes (76% de la population totale) sont exposées à des concentrations supérieures à la valeur recommandée par l'OMS ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Si les

⁽²⁾ Concentration observée dans les 5% de communes équivalentes les moins polluées.

Figure 2

Gain moyen en espérance de vie à 30 ans sous le scénario « sans pollution anthropique » en France continentale



Source : IGN-GéoFLA, 2008 ; Gazel, 2007-2008 ; Inserm-CépiDC, 2007-2008 ; Insee-RP, 2007-2008 ; InVS, 2015.

concentrations en $PM_{2,5}$ respectaient cette valeur, soit en moyenne une baisse de $2,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans les communes la dépassant, les habitants gagneraient alors en moyenne 4 [1-6] mois d'espérance de vie, soit près de 401 858 [139 470-645 443] années de vie gagnées au total. La majorité des bénéficiaires seraient observées dans les plus grandes agglomérations (figure 3). Sous ce scénario, 17 712 [6 339-27 647] décès pourraient être évités chaque année.

Scénario « Grenelle de l'environnement »

16,3 millions de personnes (26% de la population totale) sont exposées à des concentrations supérieures à la valeur proposée par le Grenelle de l'environnement ($15 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Si cette valeur était respectée partout, soit en moyenne une baisse de $1,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dans les communes la dépassant, les habitants gagneraient alors en moyenne 3 mois d'espérance de vie, représentant 84 395 [29 371-135 147] années de vie gagnées. Ces bénéficiaires s'observeraient majoritairement dans les plus grandes agglomérations (figure 3). Sous ce scénario, 3 094 [1 095-4 881] décès pourraient être évités chaque année.

Scénario « Directive européenne »

Sur la base des données Gazel-Air, en 2007-2008, toutes les concentrations de fond étaient inférieures à la valeur réglementaire 2015 de la Directive européenne ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Plus de 87 000 personnes étaient exposées à des concentrations dépassant la valeur cible prévue pour 2020 par cette directive ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Le respect de cette valeur permettrait de gagner 159 [55-254] années de vie par an (11 [4-17] décès évités chaque année).

Discussion

Évaluation des incertitudes

Par rapport aux précédentes EQIS produisant des estimations nationales pour la France (OMS, CAFE...), cette étude a l'avantage d'utiliser des données plus récentes (2007-2008) avec une échelle spatiale relativement fine. Elle présente également la plus grande cohérence possible entre les données environnementales utilisées dans les études épidémiologiques fournissant le RR et les données d'exposition utilisées pour cette EQIS (modélisation Gazel-Air). On se retrouve donc dans la situation la plus favorable pour produire des résultats fiables.

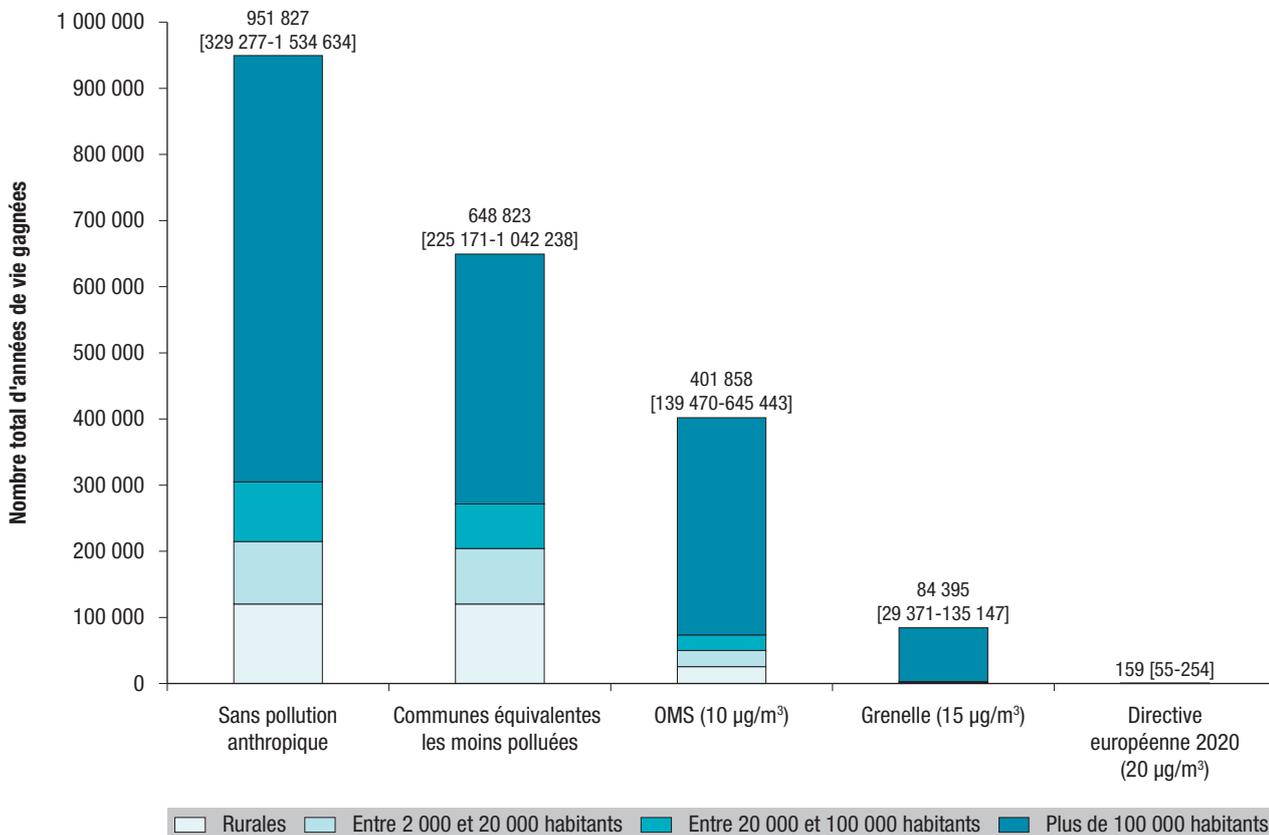
Cette EQIS a fait l'objet de plusieurs analyses de sensibilité et d'évaluation des incertitudes qui ne peuvent être présentées en détail ici, mais sont détaillées dans le rapport complet⁶. Elles nous conduisent à considérer que nos résultats donnent une évaluation *a minima* du poids de la pollution de l'air.

Choix du risque relatif

Le choix du RR a un impact très fort sur les résultats ; à partir d'un RR combinant toutes les études européennes, le nombre de décès attribuables à la pollution de l'air est de 14 418 [10 708-17 257]

Figure 3

Nombre total d'années de vie gagnées [intervalle de confiance à 95%] chaque année sous les différents scénarios, selon le type de communes en France continentale



en prenant en compte toutes les cohortes européennes récentes, et de 36 602 [17 527-53 844] en excluant la cohorte italienne qui pèse très fortement sur la méta-analyse. Enfin, en utilisant le RR recommandé par l'OMS, l'estimation est de 20 874 [14 527-24 108] décès attribuables à la pollution.

Notre choix donne donc les résultats les plus élevés. Il n'existe pas de règle pour choisir un RR, si ce n'est favoriser les études avec une bonne puissance statistique, celles portant sur une population proche de la population concernée par l'EQIS et celles estimant l'exposition d'une manière compatible avec l'estimation utilisée dans l'EQIS. Notre choix d'un méta-risque Escape/Gazel répond au mieux à ces trois règles, puisqu'il exploite des données de cohortes impliquant des participants français, dont une utilisant le même modèle d'exposition à la pollution de l'air.

Nous avons appliqué ce RR à tous les types de communes, alors que les cohortes Escape et Gazel portent principalement sur des populations urbaines. Il n'existe toutefois pas d'alternative, aucune cohorte ne s'intéressant à l'impact des PM_{2,5} sur des populations majoritairement rurales.

Évaluation des expositions

Le modèle Gazel-Air⁸ sous-estime les concentrations par rapport aux mesures, avec un biais moyen de -1,8 µg/m³. Ce biais peut conduire à une sous-estimation de l'impact, en particulier dans les scénarios OMS, Grenelle et Directive européenne, qui font référence à des valeurs seuils externes. Son influence est moins forte dans les scénarios « sans pollution anthropique » et « communes équivalentes les moins polluées », qui sont définis par des percentiles de la distribution des concentrations modélisées. Plusieurs analyses de sensibilité non détaillées ici ont porté sur le choix du modèle (modèle du *Global Burden of Disease*, Prévoir et modèle d'Airparif dans le cadre d'une étude pilote), sur la manière d'évaluer l'exposition dans les zones urbaines et sur l'utilisation des données des stations de mesures⁶. Leurs résultats confortent l'intérêt de ce modèle et la sous-estimation probable des résultats.

Choix de l'effet sanitaire

La mortalité toutes causes a été choisie car c'est celle utilisée dans les études de cohorte dont a été tiré le RR utilisé. Cet indicateur regroupe des causes de décès n'étant *a priori* pas influencées par la pollution, comme les causes accidentelles et les maladies infectieuses. Ces causes ne représentent cependant qu'une faible part des décès en France. Enfin, le choix de la mortalité est restrictif, puisque le recours aux soins et la baisse de qualité de vie des personnes qui ont une maladie chronique souvent grave liée à la pollution (asthme, cancer du poumon, maladies cardiovasculaires, etc.) n'ont pas été étudiés.

Intérêt pour la santé publique

Nos résultats confirment donc le poids important que fait peser la pollution de l'air en France. La mortalité attribuable à la pollution de l'air représente 9% de la mortalité totale en France et plus de 48 000 décès par

an. À titre de comparaison, en 2008, les accidents de la route ont fait 4 403 victimes¹⁵. Le tabac est quant à lui jugé responsable de 78 000 décès par an¹⁶ et l'alcool 49 000¹⁷. Le tabagisme (actif et passif) représente au total 680 000 années de vie perdues par an, l'alcool 810 000¹⁷ et la pollution de l'air 950 000. De plus, cette EQIS n'a couvert qu'une partie des impacts sur la santé de la pollution de l'air, responsable non seulement de décès toutes causes, mais aussi de la survenue de pathologies chroniques représentant un poids important pour le système de soin et la qualité de vie des populations.

Les bénéfices sanitaires de plusieurs scénarios de diminution des niveaux de PM_{2,5} ont été estimés et se révèlent être substantiels pour les scénarios les plus ambitieux (scénario « communes équivalentes les moins polluées », scénario OMS), ce qui constitue un puissant encouragement à l'action. Des bénéfices importants seraient observés dans toutes les régions, y compris dans les zones rurales. Le respect de la valeur du Grenelle de l'environnement se traduirait également par des bénéfices sanitaires notables, mais limités aux agglomérations de plus de 100 000 habitants. L'EQIS a été faite toutes choses égales par ailleurs et sans considérer de délai entre l'amélioration de la qualité de l'air et la baisse de la mortalité. En réalité, les bénéfices sanitaires liés au recours aux soins et à l'amélioration de la qualité de vie devraient être rapides, et l'impact sur la mortalité décalé de quelques années. Ceci devrait être confirmé par des études interventionnelles visant à observer les impacts d'amélioration effective de la qualité de l'air.

La contribution de l'exposition chronique aux PM_{2,5} à la mortalité et à la perte d'espérance de vie en France justifie donc la mise en place d'actions visant à réduire durablement la pollution de fond, d'autant que les économies associées en matière de santé seraient plus importantes que les coûts des mesures visant à réduire les émissions et les niveaux de pollution dans l'air¹⁸. La diversité des résultats issus des scénarios étudiés montre que différentes stratégies de réduction peuvent être mises en œuvre en fonction de l'ambition des objectifs de santé publique. ■

Références

- [1] Pope CA 3rd, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc.* 2006;56(6):709-42.
- [2] Kunzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, *et al.* Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet.* 2000;356(9232):795-801.
- [3] Amann M, Cabala R, Cofala J, Heyes C, Klimont Z, Schöpp C, *et al.* The "Current Legislation" and the "Maximum Technically Feasible Reduction" cases for the CAFE baseline emission projection. Laxenburg: International Institute for Applied Systems Analysis; 2004. 41 p.
- [4] Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease database. http://www.healthdata.org/search?search_terms=2010
- [5] Ung A, Pascal M, Corso M, Chanel O, Declercq C. Comment réaliser une évaluation de l'impact sanitaire de la pollution atmosphérique urbaine ? Saint-Maurice: Institut de veille

sanitaire; 2013. 47 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11327

[6] Pascal M, de Crouy Chanel P, Corso M, Medina S, Wagner V, Gorla S, *et al.* Impacts de l'exposition chronique aux particules fines sur la mortalité en France continentale et analyse des gains en santé de plusieurs scénarios de réduction de la pollution atmosphérique. Saint-Maurice: Santé publique France ; 2016. 158 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12988

[7] World Health Organization. Regional office for Europe. Health risks of air pollution in Europe – HRAPIE project – Recommendations for concentration-response functions for cost-benefits analysis of particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. Copenhagen: WHO Regional office for Europe; 2013. 60 p. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2013/health-risks-of-air-pollution-in-europe-hrapie-project.-recommendations-for-concentrationresponse-functions-for-costbenefit-analysis-of-particulate-matter,-ozone-and-nitrogen-dioxide>

[8] Bentayeb M, Stempfelet M, Wagner V, Zins M, Bonenfant S, Songeur C, *et al.* Retrospective modeling outdoor air pollution at a fine spatial scale in France, 1989-2008. *Atmos Environ.* 2014;92:267-79.

[9] Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, Hoffmann B, *et al.* Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet.* 2014;383(9919):785-95.

[10] Bentayeb M, Wagner V, Stempfelet M, Zins M, Goldberg M, Pascal M, *et al.* Association between long-term exposure to air pollution and mortality in France: A 25-year follow-up study. *Environ Int.* 2015;85:5-14.

[11] Le Tertre A, Schwartz J, Touloumi G. Empirical Bayes and adjusted estimates approach to estimating the relation of mortality to exposure of PM(10). *Risk Anal.* 2005;25(3):711-8.

[12] Cesaroni G, Badaloni C, Gariazzo C, Stafoggia M, Sozzi R, Davoli M, *et al.* Long-term exposure to urban air pollution and mortality in a cohort of more than a million adults in Rome. *Environ Health Perspect.* 2013;121(3):324-31.

[13] Carey IM, Atkinson RW, Kent AJ, Van Staa T, Cook DG, Anderson HR. Mortality associations with long-term exposure to outdoor air pollution in a national English cohort. *Am J Respir Critic Care Med.* 2013;187(11):1226-33.

[14] Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Fischer P, Schouten LJ, *et al.* Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). *Environ Health Perspect.* 2008;116(2):196-202.

[15] Observatoire national interministériel de sécurité routière. La sécurité routière en France: bilan de l'année 2008. Paris: La Documentation Française; 2009. 170 p. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/104000023/>

[16] Ribassin-Majed L, Hill C. Trends in tobacco-attributable mortality in France. *Eur J Public Health.* 2015;25(5):824-8.

[17] Kopp P. Le coût social des drogues en France. Paris: Observatoire français des drogues et toxicomanie; 2015. 10 p. <http://www.ofdt.fr/publications/collections/notes/le-cout-social-des-drogues-en-france/>

[18] Aïchi L, Husson J-F. La pollution de l'air: le coût de l'inaction. Paris: Sénat; 2015. 306 p. <http://www.senat.fr/notice-rapport/2014/r14-610-1-notice.html>

Citer cet article

Pascal M, de Crouy Chanel P, Wagner V, Corso M, Tillier C, Bentayeb M, *et al.* Analyse des gains en santé de plusieurs scénarios d'amélioration de la qualité de l'air en France continentale. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;(26-27):430-7. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/26-27/2016_26-27_1.html

TOXI-INFECTION ALIMENTAIRE COLLECTIVE À NOROVIRUS LIÉE À LA CONSOMMATION D'HUÎTRES LORS D'UN REPAS D'ENTREPRISE – ÉTUDE DE COHORTE, TOULOUSE, JANVIER 2015

// AN OYSTER-ASSOCIATED NOROVIRUS OUTBREAK FOLLOWING A CORPORATE DINNER – COHORT STUDY, TOULOUSE (FRANCE), JANUARY 2015

Cécile Durand¹ (cecile.durand@ars.sante.fr), Nelly Fournet², Sandrine Camberlin-Defrocourt³, Jean-Claude Le Saux⁴, Soizick Le Guyader⁴, Marie-Pierre Donguy⁵, Katia Ambert-Balay⁶, Damien Mouly¹

¹ Santé publique France, Cellule d'intervention en région (Cire) Languedoc-Roussillon Midi-Pyrénées, Toulouse, France

² Santé publique France, Saint-Maurice, France

³ Agence régionale de santé Languedoc-Roussillon Midi-Pyrénées, Toulouse, France

⁴ Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (Ifremer), LSEM, MIC-LNR, Nantes, France

⁵ Mission des urgences sanitaires, Direction générale de l'alimentation, Paris, France

⁶ Centre national de référence des virus entériques, Dijon, France

Soumis le 14.04.2016 // Date of submission: 04.14.2016

Résumé // Abstract

Introduction – Suite au signalement de plusieurs cas de gastro-entérite aiguë parmi les participants à un repas d'entreprise le 9 janvier 2015, différentes enquêtes ont été menées pour décrire l'épidémie, identifier l'agent pathogène et la source de contamination.

Méthode – Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée le 16 janvier 2015 auprès des 655 participants avec un questionnaire en ligne. Un cas a été défini comme tout participant au repas ayant présenté des vomissements ou des diarrhées entre le repas et le 16 janvier 2015. L'association entre la survenue des signes et la consommation d'aliments a été mesurée par des régressions de Poisson. Des prélèvements de selles et d'huîtres, principal aliment suspecté dont l'origine a été déterminée par une enquête de traçabilité, ont été réalisés pour analyses microbiologiques.

Résultats – Parmi les 216 répondants (33%), 99 cas (taux d'attaque : 46%) ont été recensés. L'incubation médiane était de 38 heures. Parmi les cas, 68% ont présenté des diarrhées et 57% des vomissements. La consommation d'huîtres était associée aux signes gastro-intestinaux avec un effet dose-réponse : 1-3 huîtres : rapport d'incidence (RI)=10,3 (IC95%: [4,7-22,4] ; 4-6 huîtres : RI=10,9 [5,0-24,0] ; ≥7 huîtres : RI=12,0 [5,3-27,0]. Un norovirus a été détecté dans les échantillons de selles et d'huîtres.

Discussion-conclusion – Ces investigations ont rapidement suggéré un lien entre les signes gastro-intestinaux et la consommation d'huîtres, conduisant au retrait du marché des huîtres suspectées.

Introduction – Following the notification of several cases of acute gastroenteritis among participants in a corporate dinner on 9 January 2015, investigations were performed to describe the outbreak, identify the etiological agent and the source of contamination.

Method – A retrospective cohort study was conducted among 655 dinner participants on 16 January 2015 using a Web-based questionnaire. A case was defined as occurrence of vomiting or diarrhea in a dinner attendee from the dinner to 16 January. The association between the gastrointestinal signs and food items was measured by Poisson regressions. Microbiological analysis were performed on stool samples and oysters, main suspected food. Traceability of oysters has been performed to identify their origin.

Results – Among 216 (33%) respondents, 99 cases (attack rate: 46%) were recorded. Median incubation was 38 hours. Among cases, 68% presented diarrhea and 57% vomiting. Oyster consumption was associated with gastrointestinal signs with a dose-response relationship: 1-3 oysters: Incidence rate ratio (IRR)=10.3 (95%CI: [4.7-22.4]; 4-6 oysters: IRR=10.9 [5.0-24.0]; ≥7 oysters: IRR=12.0 [5.3-27.0]. Norovirus was detected in both stool and oysters samples.

Discussion-conclusion – These investigations quickly suggested a strong causal link between gastrointestinal signs and oyster consumption, leading to removal of the implicated oysters from the market.

Mots-clés : Toxi-infection alimentaire collective, Norovirus, Gastro-entérites, Huîtres, Épidémie

// **Keywords**: Foodborne diseases, Norovirus, Gastroenteritis, Oysters, Outbreak

Introduction

Les Tiac liées à la consommation de coquillages

Les toxi-infections alimentaires collectives (Tiac) liées à la consommation de coquillages sont généralement liées au norovirus, l'un des agents pathogènes les plus fréquemment rencontrés au cours des épidémies hivernales de gastro-entérites¹. Ce virus peut être excrété dans les selles du malade pendant plusieurs semaines, favorisant la transmission interhumaine². Il peut également entraîner une contamination importante des eaux usées en période épidémique, due à un grand nombre de malades dans la population. Durant ces périodes hivernales, un rejet accidentel d'eaux usées peut conduire à des contaminations massives en norovirus des zones de production conchylicole^{3,4}. Les coquillages filtrent des volumes d'eau importants et concentrent dans leur tractus digestif des micro-organismes comme des virus entériques⁴. Ces virus peuvent persister et rester infectieux plusieurs semaines dans l'eau de mer⁴. À la transmission interhumaine s'ajoute donc un risque de transmission alimentaire *via* les huîtres et autres coquillages, particulièrement consommés autour des fêtes de fin d'année⁵. De nombreuses investigations de Tiac dans différents pays d'Europe ont ainsi démontré un lien entre la consommation d'huîtres et l'apparition de signes gastro-intestinaux⁵⁻⁸. Les zones de production conchylicole sont réglementées par la *Food Law* européenne, dite aussi « Paquet hygiène », dont le règlement CE n° 854/2004. En France, le Remi (réseau de contrôle microbiologique des zones de production conchylicoles) de l'Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer (Ifremer) effectue la surveillance sanitaire des zones de production, permettant la validation de leur classement de salubrité et la détection d'épisodes de contamination par l'intermédiaire de la mesure d'un indicateur bactérien de contamination fécale, *E. coli*, dans la chair des coquillages⁽¹⁾.

L'alerte

Mardi 13 janvier 2015, la Direction départementale de protection des populations (DDPP) de Haute-Garonne (31) signalait à l'Agence régionale de santé (ARS) Midi-Pyrénées une suspicion de Tiac, suite à un buffet d'entreprise servi par un traiteur à 655 personnes le vendredi 9 janvier 2015. Les premiers éléments faisaient mention d'environ 300 malades, atteints principalement entre le 10 et le 11 janvier, avec des symptômes prédominants de type vomissements. En outre, plusieurs malades évoquaient spontanément une suspicion sur des huîtres servies au cours de ce repas.

Lors d'une enquête exploratoire nécessaire à la validation du signal, l'organisatrice du repas était contactée afin de fournir le nom du traiteur, le menu et les coordonnées de quelques malades identifiés. Ainsi, 19 malades ont été interrogés par téléphone

sur leurs symptômes (nature et heure de début des symptômes). Les éléments recueillis (absence de malade avant le repas, survenue concomitante des symptômes) étaient compatibles avec l'hypothèse d'une Tiac impliquant le repas du 9 janvier 2015. Le traiteur a également été interrogé afin de rechercher de potentiels malades parmi les membres du personnel qu'il employait pour le service et la préparation du repas. Aucun personnel malade n'a été recensé.

Devant ces éléments orientant vers une source commune de contamination lors du repas, des investigations épidémiologiques, microbiologiques et vétérinaires ont été mises en place.

Les objectifs

Les investigations avaient pour objectifs de décrire l'épidémie, d'identifier la(les) source(s) de contamination, l'(les) agent(s) pathogène(s) et les modes de diffusion, afin de prendre d'éventuelles mesures de contrôle.

Matériel-méthodes

L'enquête épidémiologique et microbiologique sur les malades

Type d'enquête

Une enquête de cohorte rétrospective a été mise en place par l'Institut de veille sanitaire (InVS)⁽²⁾ sur l'ensemble des participants au repas suspect du 9 janvier 2015. Un questionnaire en ligne (logiciel Voozoo[®]) anonyme standardisé a été relayé le 16 janvier 2015 par l'entreprise sur les messageries courriel professionnelles des employés et partenaires ayant participé au repas suspect. Le courriel précisait la nécessité de transférer ce questionnaire aux conjoints accompagnants. Il permettait de renseigner la date et l'heure de début des signes, la symptomatologie des malades, ainsi que les aliments consommés et leur quantité au cours du repas composé de 22 plats (sept bouchées froides apéritives, cinq entrées, quatre animations avec préparation instantanée, deux boîtes chaudes en plat principal et quatre desserts).

Définitions

Un cas a été défini comme tout participant au repas du 9 janvier ayant présenté des vomissements ou des diarrhées (au moins trois selles par 24 heures⁹) entre le repas et l'envoi du questionnaire (16 janvier). Un non-malade a été défini comme tout participant au repas n'ayant présenté aucun signe clinique de type gastro-entérite entre le repas et l'envoi du questionnaire.

Analyses statistiques

Une analyse descriptive a permis de décrire les cas (symptômes, recours aux soins, sexe et âge).

⁽¹⁾ <http://wwz.ifremer.fr/lerpc/Activites-et-Missions/Surveillance/REMI>

⁽²⁾ Devenu Santé publique France depuis mai 2016.

La courbe épidémique a été réalisée en fonction de l'heure de début des signes des malades.

L'association entre la consommation de chaque plat et la maladie a été mesurée à l'aide d'un rapport d'incidence (RI), accompagné de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) et du degré de signification p, calculé par une régression de Poisson. Une correction par la fraction de sondage (ou taux de réponse) a été appliquée afin de tenir compte de la taille finie de la population. Dans un premier temps, l'association entre chaque plat et la maladie a été mesurée à l'aide d'une analyse univariée (résultats non présentés). Ensuite, les plats ayant un $p < 0,2$ en univarié ont été introduits dans un modèle multivarié, puis éliminés progressivement un à un en cas de non significativité ($p < 0,05$), selon la méthode pas à pas descendante.

Une fois le modèle de Poisson final ainsi obtenu, la relation dose-effet entre la maladie et les plats significativement associés a été étudiée en modifiant les variables explicatives dichotomiques en variables qualitatives ordonnées par classes de quantités consommées.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata 12®.

Analyses microbiologiques chez les malades

Des recherches bactériologiques (*Escherichia Coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) et virologiques (norovirus, rotavirus, sapovirus, adénovirus, astrovirus, entérovirus, virus Aichi) ont été réalisées chez les personnes interrogées au cours de l'enquête préliminaire et ayant accepté d'aller chez leur médecin généraliste pour se faire prescrire des analyses de selles. Les prélèvements pour recherches virologiques ont été envoyés par les laboratoires locaux au Centre national de référence (CNR) des virus entériques de Dijon en cas de résultats négatifs sur les agents bactériens.

Aspects éthiques et réglementaires

Les étapes d'enregistrement, de traitement et de conservation des données épidémiologiques ont été réalisées conformément à l'autorisation N°341 194 v 42 de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) relative à l'informatisation des données épidémiologiques recueillies lors des investigations d'épidémies réalisées par l'InVS.

L'enquête vétérinaire : traçabilité et microbiologie sur les aliments suspects

Les DDPP 31 et 17 et la Direction générale de l'alimentation ont réalisé une enquête de traçabilité des lots d'huîtres suspectés.

Au niveau microbiologique, à la suite du signal sanitaire et des premiers résultats de l'enquête épidémiologique, plusieurs prélèvements ont été réalisés chez le producteur situé à Marennes (département 17), entre le 22 et le 29 janvier. Les norovirus des génogroupes I et II ont été recherchés sur ces prélèvements par RT-PCR en temps réel, soit par le Laboratoire national de référence de l'Ifremer, soit par le Laboratoire d'analyses Sèvres Atlantique (Lasat).

Résultats

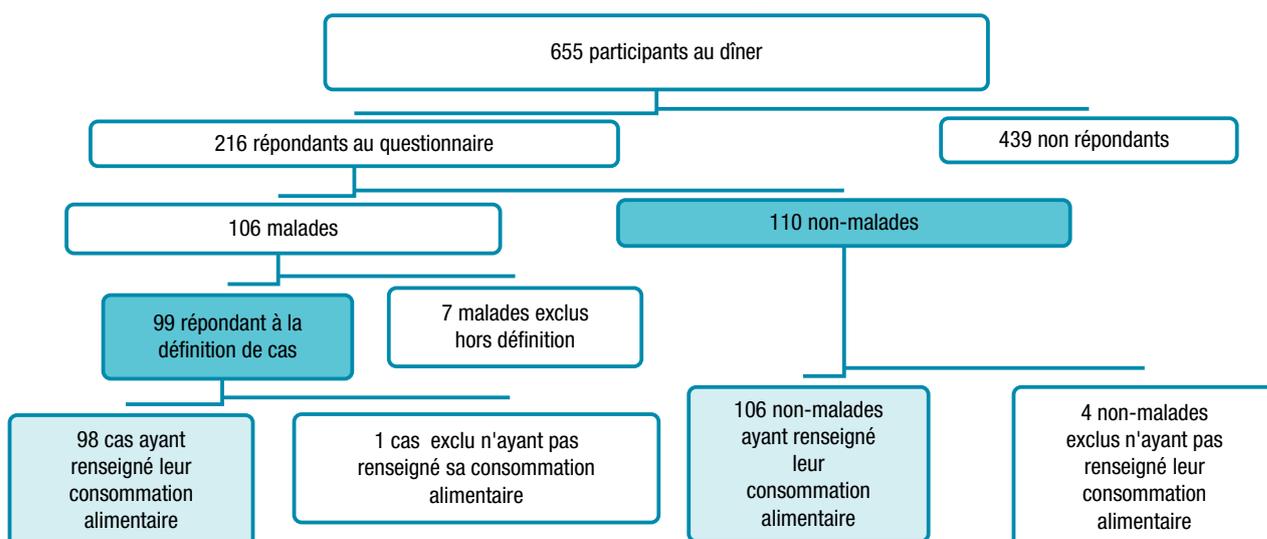
L'enquête épidémiologique

Description de l'épidémie

Au total, 216 personnes ont répondu au questionnaire, soit un taux de réponse de 33%. Parmi elles, on dénombrait 110 non-malades et 106 malades, dont 99 correspondant à la définition de cas, soit un taux d'attaque de 46% parmi les répondants (figure 1).

Figure 1

Schéma d'inclusion des participants à l'enquête épidémiologique. Toxi-infection alimentaire collective suite à un repas d'entreprise le 9 janvier 2015. France, département de Haute-Garonne (31)



■ Personnes incluses dans l'analyse descriptive.

□ Personnes incluses dans l'analyse de l'association entre la maladie et la consommation d'aliments.

Le taux d'attaque était plus élevé chez les hommes que chez les femmes (55% *versus* 37%, $p=0,01$).

L'âge des cas variait de 28 à 62 ans (médiane=43 ans). L'âge des non-malades variait de 24 à 59 ans (médiane=42 ans). La moyenne d'âge et la distribution de l'âge en classes ne différaient pas entre les cas et les non-malades ($p=0,44$ et $0,19$).

La fréquence des symptômes chez les cas était la suivante : douleurs abdominales (87%), nausées (84%), diarrhées (68%), céphalées (62%), vomissements (57%), fièvre (27%). Aucune hospitalisation ni décès n'a été observé. La durée médiane des signes, estimée sur les personnes guéries au moment de l'enquête (90% des cas), était de 2 jours.

Le premier cas est apparu le 10 janvier à 3 heures (figure 2). La majorité des cas (76%) est survenue au cours de la journée du 11 janvier. Seuls deux cas sont survenus plus de 60 heures après le repas suspect (les 14 et le 16 janvier). La durée médiane d'incubation (en supposant une exposition simultanée à 21 heures le 9 janvier pour tous les cas) était de 38 heures.

Mesure de l'association entre la maladie et la consommation d'aliments

L'analyse des consommations alimentaires a pu être réalisée pour 204 participants ayant renseigné au moins une de leur consommations alimentaires, dont 98 cas et 106 non-malades (figure 1).

Le modèle de Poisson final comprenait trois plats significativement liés à la maladie : les huîtres, les

entrées écrevisses-petits pois et les brochettes de gambas (tableau 1).

Dans le modèle final en classes de consommation, seule la consommation d'huîtres est apparue significativement associée à la maladie et une relation dose-réponse a été observée (tableau 2).

Identification de l'agent pathogène chez les malades

Quatre prélèvements de selles ont été réalisés sur les malades volontaires et envoyés au CNR des virus entériques, qui a identifié un norovirus de géogroupe II génotype 2 (GII.2) dans les 4 prélèvements. Les recherches des autres virus et agents bactériens ont été négatives.

L'enquête vétérinaire

Traçabilité de l'aliment suspect

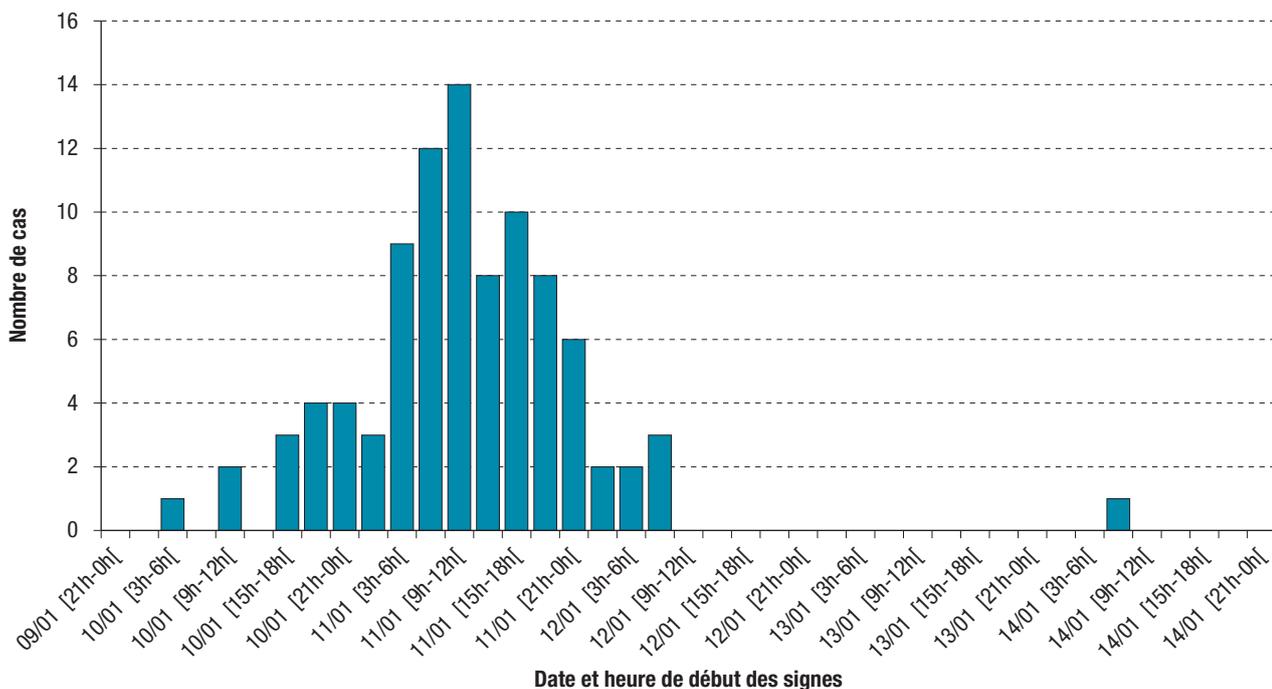
Les huîtres suspectées provenaient d'un producteur de Marennes (département 17). Le lot initial de 4,8 tonnes était composé de trois sous-lots provenant de deux zones de pêche différentes, mélangés ensuite dans les claires⁽³⁾ du producteur. Le lot suspect avait passé environ deux mois en claires (zones classées A par la réglementation) entre fin octobre et fin décembre 2014, puis avait été progressivement mis en dégorgeoir⁽⁴⁾ de fin décembre 2014 jusqu'à l'expédition.

⁽³⁾ Réserves d'eau salée creusées dans l'argile, utilisées pour stocker et affiner les huîtres.

⁽⁴⁾ Bassin insubmersible alimenté en eau de mer pour assainir les huîtres.

Figure 2

Courbe épidémique par heure de début des signes. Toxi-infection alimentaire collective suite à un repas d'entreprise le 9 janvier 2015. France, département de Haute-Garonne (31)



Note : 8 cas avec une heure de début des signes manquante non représentés ici.

Tableau 1

Associations significatives entre la maladie et les consommations alimentaires dans le modèle final multivarié. Toxi-infection alimentaire collective suite à un repas d'entreprise le 9 janvier 2015. France, département de Haute-Garonne (31)

Plats	Nombre de participants (N=162*)	Nombre de malades (N=78*)	Taux d'attaque (%)	RI [IC95%]	p
Entrées : huîtres et balsamique	99	73	73,7	9,17 [4,58-18,36]	<10 ⁻³
Entrées : écrevisses-petits pois	100	54	54,0	1,32 [1,05-1,65]	0,016
Animations : brochette de gambas	88	48	54,5	1,25 [1,02-1,55]	0,035

* 42 personnes (dont 20 cas) ont été exclues de ce modèle car la consommation d'un des trois plats était manquante.

RI : rapport d'incidence ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Tableau 2

Analyse de l'effet dose-réponse : associations entre la maladie et les quantités consommées dans le modèle final multivarié. Toxi-infection alimentaire collective suite à un repas d'entreprise le 9 janvier 2015. France, département de Haute-Garonne (31)

Plats	Nombre de participants (N=155*)	Nombre de malades (N=73*)	Taux d'attaque (%)	RI [IC95%]	p
Entrées : huîtres et balsamique					
Non consommateurs	61	4	6,6	Réf.	
1 à 3 huîtres	32	21	65,6	10,27 [4,72-22,38]	
4 à 6 huîtres	40	30	75,0	10,94 [4,98-24,03]	<10 ⁻³
≥7 huîtres	22	18	81,8	11,98 [5,30-27,04]	
Entrées : écrevisses-petits pois					
Non consommateurs	60	23	38,3	Réf.	
1 portion	79	40	50,6	1,23 [0,95-1,58]	0,064
≥2 portions	16	10	62,5	1,50 [1,06-2,11]	
Animations : brochette de gambas					
Non consommateurs	72	29	40,3	Réf.	
1 brochette	42	18	42,9	1,06 [0,80-1,41]	
2 brochettes	24	15	62,5	1,36 [1,06-1,76]	0,089
≥3 brochettes	17	11	64,7	1,30 [0,91-1,85]	

* 49 personnes (dont 25 cas) ont été exclues de ce modèle car la quantité consommée d'un des trois plats était manquante.

RI : rapport d'incidence ; IC95% : intervalle de confiance à 95%.

Résultats microbiologiques sur l'aliment suspect

Sur les différents prélèvements d'huîtres réalisés chez le producteur, des norovirus de génogroupe I et II ont été retrouvés. Dans l'échantillon correspondant au lot suspect prélevé dans le dégorgeoir le 22 janvier 2015, la présence de norovirus de génogroupe II a été mise en évidence par l'Ifremer, mais en quantité trop faible pour être quantifiée. De ce fait, aucune séquence n'a pu être obtenue et la comparaison avec la souche identifiée chez les cas n'a pas été possible.

Discussion-conclusion

Les investigations ont permis de conforter l'hypothèse d'une Tiac à norovirus liée à la consommation d'huîtres contaminées servies au cours du repas du 9 janvier 2015.

L'analyse des consommations alimentaires a fait apparaître un lien statistique fort, assorti d'un effet dose-réponse, entre la consommation d'huîtres et la survenue de signes cliniques. Les analyses microbiologiques ont montré la présence de norovirus GII dans les selles de 4 malades et dans les restes d'huîtres du lot suspect.

Limites

Étant donné la participation volontaire des personnes enquêtées et un taux de participation de 33%, des biais de sélection ont été possibles. Les personnes malades ont probablement été plus disposées à participer que les personnes non-malades, ce qui a pu conduire à surestimer le taux d'attaque. Cependant, en faisant l'hypothèse que cette sur-représentation des personnes malades existait quelle que soit le statut vis-à-vis de la consommation d'huîtres, la mesure de l'association n'a pas été impactée. Le recueil d'informations sur les non-répondants, bien que complexe à réaliser sur les accompagnants et partenaires extérieurs à l'entreprise, aurait pu permettre une meilleure description de ces derniers.

De plus, l'enquête épidémiologique ayant été réalisée dans des délais très courts afin d'identifier rapidement la source de contamination, elle a été restreinte aux participants du repas. En revanche, les éventuels cas secondaires familiaux n'ont pas été interrogés ou n'étaient pas encore apparus au moment de l'enquête, ce qui a certainement conduit à sous-estimer l'impact final de cet épisode. Dans l'enquête, 2 cas ont rapporté une durée d'incubation supérieure

à 60 heures et pouvaient être considérés comme des cas secondaires bien qu'ayant participé au repas⁶. Il aurait ainsi pu être pertinent de les exclure lors de l'analyse des consommations alimentaires, mais les résultats n'en auraient pas été modifiés.

Causalité

Les résultats des enquêtes ont fait fortement suspecter un lien entre la consommation d'huîtres et la survenue des symptômes. En effet plusieurs critères de causalité¹⁰ étaient remplis :

- une force de l'association importante entre la consommation d'huîtres et l'apparition des signes ;
- une temporalité cohérente entre la consommation des huîtres et la survenue des signes ;
- un effet dose-réponse entre la quantité d'huîtres consommées et le risque d'apparition des signes. Cet effet a par ailleurs déjà été retrouvé dans des études similaires⁴ ;
- une plausibilité biologique concernant la présence de norovirus dans les huîtres et l'effet pathogène associé pour le consommateur, connus et retrouvés lors d'investigations épidémiologiques dans plusieurs pays⁶⁻⁸ ;
- un contexte d'épidémie hivernale de gastro-entérite virale souvent associé à une excrétion importante du virus dans l'environnement favorisant la contamination des huîtres, et des signaux similaires (mais sans lien) de Tiac à norovirus dues à la consommation d'huîtres provenant d'autres zones de production, déclarés au cours du mois précédent dans d'autres régions ;
- des durées d'incubation et des symptômes compatibles avec une infection à norovirus, confirmée par la présence de norovirus dans les selles de 4 malades ;
- la présence de norovirus dans les huîtres prélevées chez le producteur.

On note néanmoins l'absence d'autres signalements parmi les clients du producteur et du traiteur (ayant notamment servi les mêmes huîtres à un mariage la veille). Ce constat peut être lié à un biais d'information (non remontée d'information d'autres malades) ou à une contamination non uniforme sur le lot d'huîtres distribué.

Ainsi, un important faisceau d'arguments épidémiologiques et microbiologiques était en faveur d'une Tiac en lien avec la consommation d'huîtres contaminées par du norovirus. Une analyse directe à partir d'un échantillon des huîtres servies lors du repas et

une comparaison des séquences entre les souches humaines et alimentaires auraient été des arguments supplémentaires pour établir un lien de causalité.

Suite à ce signalement, 500 kg du lot d'huîtres restant ont été rapidement bloqués par le producteur. Ces huîtres ont été remises en claires afin d'évacuer le norovirus. Aucun nouvel épisode en lien avec cette production n'a été déclaré depuis. ■

Références

- [1] Atmar RL, Estes MK. The epidemiologic and clinical importance of norovirus infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35(2):275-90.
- [2] Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, Estes MK, Crawford SE, Neill FH, *et al.* Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(10):1553-7.
- [3] Thomas A, Le Saux JC, Ollivier J, Maalouf H, Pommepuy M, Le Guyader S. Norovirus et huîtres : de la terre à la mer ! *Virologie*. 2011;15(6):353-60.
- [4] Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. relatif à une évaluation du risque lié à la réouverture d'une zone conchylicole fermée pour cause de présence avérée de calicivirus (norovirus et sapovirus) dans les coquillages vivants. 2011. Saisine n° 2011-SA-0022. Maisons-Alfort: Anses; 2011. 18 p.
- [5] Le Guyader FS, Krol J, Ambert-Balay K, Ruvoen-Clouet N, Desaubliaux B, Parnaudeau S, *et al.* Comprehensive analysis of a norovirus-associated gastroenteritis outbreak, from the environment to the consumer. *J Clin Microbiol*. 2010;48(3):915-20.
- [6] Loury P, Le Guyader FS, Le Saux JC, Ambert-Balay K, Parrot P, Hubert B. A norovirus oyster-related outbreak in a nursing home in France, January 2012. *Epidemiol. Infect.* 2015;143(12):2486-93.
- [7] Smith AJ, McCarthy N, Saldana L, Ihekweazu C, McPhedran K, Adak GK, *et al.* A large foodborne outbreak of norovirus in diners at a restaurant in England between January and February 2009. *Epidemiol Infect.* 2012;140(9):1695-701.
- [8] Galmés Truyols A, Duran JG, Riutort AN, Cerdá GA, Isabel CB, Arbona MP, *et al.* Norovirus outbreak in Majorca (Spain) associated with oyster consumption. *Gac Sanit*. 2011;25(2):173-5:173-5.
- [9] Majowicz SE, Hall G, Scallan E, Adak GK, Gauci C, Jones TF, *et al.* A common, symptom-based case definition for gastroenteritis. *Epidemiol Infect.* 2008;136(7):886-94.
- [10] Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.

Citer cet article

Durand C, Fournet N, Camberlin-Defrocourt S, Le Saux JC, Le Guyader S, Donguy MP, *et al.* Toxi-infection alimentaire collective à norovirus liée à la consommation d'huîtres lors d'un repas d'entreprise – Étude de cohorte, Toulouse, janvier 2015. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(26-27):438-43. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/26-27/2016_26-27_2.html

ÉPIDÉMIE D'HÉPATITE E ASSOCIÉE À LA CONSOMMATION D'UN PORCELET GRILLÉ À LA BROCHE, BRETAGNE, 2013*

// HEPATITIS E OUTBREAK ASSOCIATED WITH THE CONSUMPTION OF A SPIT-ROASTED PIGLET, BRITTANY (FRANCE), 2013

Yvonnick Guillois¹ (yvonnick.guillois@ars.sante.fr), Florence Abravanel², Takayuki Miura³, Nicole Pavio⁴, Véronique Vaillant⁵, Sébastien Lhomme², Françoise S. Le Guyader³, Nicolas Rose⁶, Jean-Claude Le Saux³, Lisa A. King¹, Jacques Izopet², Elisabeth Couturier⁵

¹ Santé publique France, Cellule d'intervention en région (Cire) Bretagne, Rennes, France

² Centre national de référence VHE, Centre hospitalier universitaire, Toulouse, France

³ Laboratoire de microbiologie, LSEM-SG2M, Ifremer, Nantes, France

⁴ UMR 1161 Virologie, Laboratoire de santé animale, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Maisons-Alfort, France

⁵ Santé publique France, Saint-Maurice, France

⁶ Unité Épidémiologie et bien-être du porc, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Laboratoire de Ploufragan/Plouzané, France

* Article adapté de : Guillois Y, Abravanel F, Miura T, Pavio N, Vaillant V, Lhomme S, et al. High proportion of asymptomatic infections in an outbreak of hepatitis E associated with a spit-roasted piglet, France, 2013. *Clin Infect Dis.* 2016;62(3):351-7.

Soumis le 29.03.2016 // Date of submission: 03.29.2016

Résumé // Abstract

Contexte – Le 11 décembre 2013, 3 cas groupés d'hépatite E ont été signalés sur une île bretonne. Les cas avaient consommé, lors d'un mariage, du porcelet grillé à la broche et farci. La farce était partiellement constituée du foie de l'animal. Des investigations ont été menées pour identifier la source et le véhicule de la contamination et évaluer la dispersion du virus de l'hépatite E (VHE) dans l'environnement.

Méthodes – Un questionnaire a été administré à 98 convives sollicités pour effectuer un prélèvement sanguin. Les cas étaient identifiés par RT-PCR et tests sérologiques anti-VHE. Une étude de cohorte rétrospective a été menée parmi 38 convives prélevés ne présentant pas d'immunité ancienne anti-VHE. Des risques relatifs (RR) avec leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés par des régressions de Poisson univariées et multivariées pour les principaux aliments du repas de mariage.

Les souches humaines de VHE ont été comparées avec celles détectées dans le lisier de la ferme où était né le porcelet et dans les eaux usées prélevées à l'entrée des stations d'épuration de l'île.

Résultats – Dix-sept cas, dont 3 confirmés ont été identifiés : 70,6% étaient asymptomatiques. L'infection aiguë par le VHE était significativement associée à la consommation de farce (RR=1,69 [1,04-2,73]). Les souches humaines de VHE étaient identiques aux souches vétérinaires et environnementales.

Discussion – L'épidémie a été attribuée à la consommation d'une farce à base de foie de porc insuffisamment cuite. Après contamination, les cas seraient devenus un réservoir temporaire du VHE qui a été détecté dans les eaux usées.

Background – On 11 December 2013, 3 clustered cases of hepatitis E were reported on a coastal island in Brittany. Cases had consumed spit-roasted and stuffed piglet during a wedding meal. The raw stuffing was partly made from the piglet liver. Investigations were carried out to identify the source and vehicle of contamination, and evaluate the dispersion of the hepatitis E virus (HEV) in the environment.

Methods – A questionnaire was administered to 98 wedding participants who were asked to give a blood sample. Cases were identified by RT-PCR and anti-HEV serological tests. A retrospective cohort study was conducted among 38 blood sampled participants after the exclusion of participants with evidence of past HEV immunity. Relative risks (RR) with their 95% confidence intervals were calculated based on foods consumed at the wedding meal using univariate and multivariable Poisson regressions.

The human HEV strains were compared with the strains detected in the liquid manure sampled at the farm where the piglet was born and at the inlet of the island wastewater treatment plants.

Results – 17 cases, including 3 confirmed cases, were identified and 70.6% were asymptomatic. Acute HEV infection was independently associated with piglet stuffing consumption (RR=1.69 [1.04-2.73]). Human strains from the index cases, veterinary and environmental HEV strains were identical.

Discussion – The outbreak was attributable to the consumption of an undercooked pig liver-based stuffing. After infection, the cases have probably become a temporary reservoir for HEV, which was detected in the island's untreated wastewater.

Mots-clés : Virus de l'hépatite E, Épidémie, Infection asymptomatique, Foie de porc, Eaux usées
// **Keywords**: Hepatitis E virus, Outbreak, Asymptomatic infection, Pork liver, Wastewater

Contexte et alerte

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus à ARN non enveloppé comprenant quatre génotypes. Dans les pays industrialisés, les génotypes 3 et 4 sont responsables d'une zoonose alimentaire. Les principaux aliments en cause sont la viande et les abats de sanglier, les abats de cervidé, notamment la fressure, et les produits à base de foie cru de porc. Le porc est le principal réservoir animal du VHE¹.

Dans les pays industrialisés, les cas humains sont majoritairement sporadiques. Dans la littérature, les investigations de cas groupés sont rares. Peu d'entre elles rapportent des séquences humaines du VHE identiques à des séquences alimentaires^{2,3}.

La durée moyenne d'incubation est de 40 jours. Les symptômes de l'infection aiguë sont fièvre, asthénie, nausées, douleurs abdominales, vomissements, anorexie et ictère. L'expression clinique varie, depuis des formes asymptomatiques jusqu'à une hépatite fulminante. Des hépatites chroniques et des cirrhoses ont été décrites chez les personnes immunodéprimées¹.

Le diagnostic de l'infection aiguë est réalisé par sérologie avec recherche d'immunoglobuline M (IgM) anti-VHE ou par RT-PCR, qui permet de détecter le génome viral dans le sang ou les selles.

Le 11 décembre 2013, 3 cas groupés d'hépatite E survenus sur une des îles du Ponant (Bretagne) étaient signalés à l'Institut de veille sanitaire⁽¹⁾. Les patients habitaient un même hameau et les symptômes étaient apparus entre le 26 octobre et le 18 novembre 2013. Les personnes malades avaient participé le 28 septembre à un repas de mariage au cours duquel avait été consommé un porcelet farci grillé à la broche. La farce avait été préparée à partir des abats (foie, cœur).

Le Centre national de référence (CNR) de l'hépatite E a détecté du génome du VHE dans les sérums des 3 patients par RT-PCR. Les trois séquences appartenaient au sous-type 3f et étaient homologues sur la région du génome ORF2⁴.

Des investigations épidémiologiques, biologiques et vétérinaires ont été menées pour décrire l'épidémie, identifier la source et le véhicule de la contamination. Des investigations environnementales ont été réalisées pour étudier la dispersion du VHE dans l'environnement.

Méthodes

Épidémiologie descriptive

Une étude descriptive a été menée parmi les convives du repas grâce à un questionnaire téléphonique standardisé recueillant les signes cliniques, la prise en charge médicale, les résultats biologiques et les consommations alimentaires pendant le repas commun. Une question évaluait la cuisson de la viande de porc.

Investigations biologiques

À l'issue du questionnaire, les participants étaient invités à consulter leur médecin qui pouvait prescrire une analyse sanguine. Le CNR réalisait une recherche d'IgM et d'immunoglobuline G (IgG) anti-VHE ainsi qu'une RT-PCR. Lorsque cette dernière était positive, la séquence était comparée à la séquence de sous-type 3f épidémique. Par la suite, le terme « souche » est utilisé pour évoquer une « séquence d'ARN ».

Définition de cas

Les convives prélevés avant le 1^{er} février 2014 ont été classés en 4 groupes :

- cas confirmé : PCR positive et la souche appartenait au sous-type 3f épidémique ;
- cas possible : PCR négative et des IgM anti-VHE positives ;
- convive avec une immunité ancienne pour le VHE : PCR négative, des IgM anti-VHE négatives et des IgG anti-VHE positives ;
- les « non-cas » avaient une absence d'immunité pour le VHE : ils étaient à risque de développer l'hépatite E à l'issue du repas commun.

Les cas symptomatiques étaient des cas confirmés ou possibles avec au moins un symptôme clinique d'hépatite E : ictère, asthénie, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, fièvre.

Épidémiologie analytique

Une étude de cohorte rétrospective a permis de mesurer les associations entre l'infection aiguë par le VHE et les expositions à risque. La cohorte était constituée des convives prélevés après exclusion des individus avec une immunité ancienne pour le VHE.

Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées sous Stata® 12.

L'étude descriptive concernait trois populations : les convives enquêtés, les convives ayant accepté le prélèvement sanguin et les cas.

⁽¹⁾ Devenu Santé publique France depuis le 1^{er} mai 2016.

L'étude analytique a été menée à partir d'une cohorte de convives prélevés regroupant les cas (confirmés ou possibles) et les non-cas. Le taux d'attaque a été calculé dans la cohorte. Les mesures d'association entre l'infection aiguë par le VHE et les variables explicatives (consommations alimentaires, sexe) ont été évaluées par des régressions de Poisson univariées et multivariées avec une estimation robuste de la variance. S'agissant de l'analyse multivariée, la sélection des variables pour le modèle final a été réalisée selon une procédure pas-à-pas descendante.

Les analyses ont utilisé la procédure *svy* de Stata®, avec une correction pour population finie afin d'estimer les variances. Les associations étaient évaluées par la valeur de *p* et le risque relatif (RR) avec son intervalle de confiance à 95% (IC95%).

Investigations vétérinaires

L'élevage de naissance du porcelet grillé était situé sur le continent. Neuf échantillons de lisiers issus de cet élevage ont été prélevés sous les caillebotis de différentes salles d'élevage correspondant à des porcelets âgés de 8 à 26 semaines. L'ARN du VHE a été recherché par RT-PCR en temps réel après extraction des ARN totaux⁵. Deux échantillons positifs ont été utilisés pour séquencer le génome dans la région ORF2⁶.

Investigations environnementales

Sur l'île, quatre stations d'épuration collectives (Step) traitaient les eaux usées domestiques : trois lagunes et une station à boues activées dotée d'un lagunage tertiaire. Des eaux usées brutes ont été prélevées en amont des quatre Step entre le 19 décembre 2013 et le 29 mars 2014. Des eaux épurées ont été prélevées en aval des Step à partir du 8 janvier. L'ARN du VHE a été recherché par RT-PCR après concentration^{7,8}. La limite de détection de l'ARN viral était de 1 800 copies/L dans les eaux brutes et 100 copies/L dans les eaux traitées.

Pour les échantillons positifs, le génome viral a été séquencé dans la région ORF2⁴.

Analyses phylogénétiques

Les souches humaines, vétérinaires et environnementales ont été comparées par analyse phylogénétique⁴.

Résultats

Épidémiologie descriptive

Le repas de mariage comportait cinq salades en entrée, deux plats de viande (dont le porcelet grillé), des légumes, huit fromages de chèvre et six desserts.

Parmi les 111 convives, 98 (88,3%) ont répondu au questionnaire entre le 23 décembre 2013 et le 14 janvier 2014 (figure). L'âge médian était de 45 ans (5 à 93 ans) et 50 convives enquêtés étaient des femmes (51%). Parmi les convives, 85 (86,7%) habitaient l'île.

Cinquante-deux (53,1%) convives ont été prélevés entre le 18 novembre 2013 et le 24 janvier 2014. Parmi eux, 46 avaient 18 ans ou plus et l'âge médian

était de 55 ans, 29 (55,8%) étaient des femmes et 50 (96,2%) étaient des insulaires. Le délai entre le repas de mariage et le prélèvement sanguin était compris entre 50 et 58 jours pour les 3 cas index à l'origine de l'alerte et entre 89 et 118 jours pour les autres.

Quatorze convives avaient une immunité ancienne pour le VHE. Tous avaient 18 ans ou plus. L'âge médian était de 63,5 ans et, parmi eux, il y avait 7 femmes (50,0%) et 13 (92,9%) insulaires.

Dix-sept cas ont été identifiés, dont 3 cas confirmés correspondant aux cas index. L'âge médian des cas était de 52 ans (8 à 78 ans). Quatorze (82,4%) d'entre eux étaient des femmes et 16 (94,1%) étaient des insulaires.

Parmi les 17 cas, 12 (70,6%) étaient asymptomatiques. Les cas asymptomatiques étaient exclusivement des femmes ; 2 des 5 cas symptomatiques étaient des femmes. Les sex-ratios étaient significativement différents entre les deux populations ($p < 10^{-3}$, test de Pearson). Les symptômes (tableau 1) étaient survenus entre le 26 octobre et le 1^{er} décembre.

Quatre plats ont été consommés par au moins la moitié des cas : une salade riz-thon-poivron, des pommes de terre grillées, la farce et la viande de porc. La viande et la farce ont été consommées par respectivement 76,5% et 52,9% des cas. Parmi les consommateurs de viande de porc, 23,3% rapportaient une cuisson insuffisante.

Épidémiologie analytique

La cohorte était constituée de 38 participants (figure). Le taux d'attaque était de 44,7%.

Les analyses univariées ont montré qu'être une femme et consommer de la farce étaient associés à l'infection aiguë par le VHE (tableau 2).

Ces deux variables explicatives ont été retenues dans le modèle multivarié final. Les variables *viande de porc et salade riz-thon-poivron* n'ont pas été retenues. Après ajustement sur le sexe, la consommation de farce restait significativement associée à l'infection par le VHE (RR=1,69 [1,04-2,73], $p=0,03$).

Investigations vétérinaires

Le génome du VHE a été détecté dans chacun des 9 échantillons de lisiers testés, à des niveaux allant de $3,3 \cdot 10^4$ à $5,0 \cdot 10^6$ copies d'ARN par gramme de lisier.

Investigations environnementales

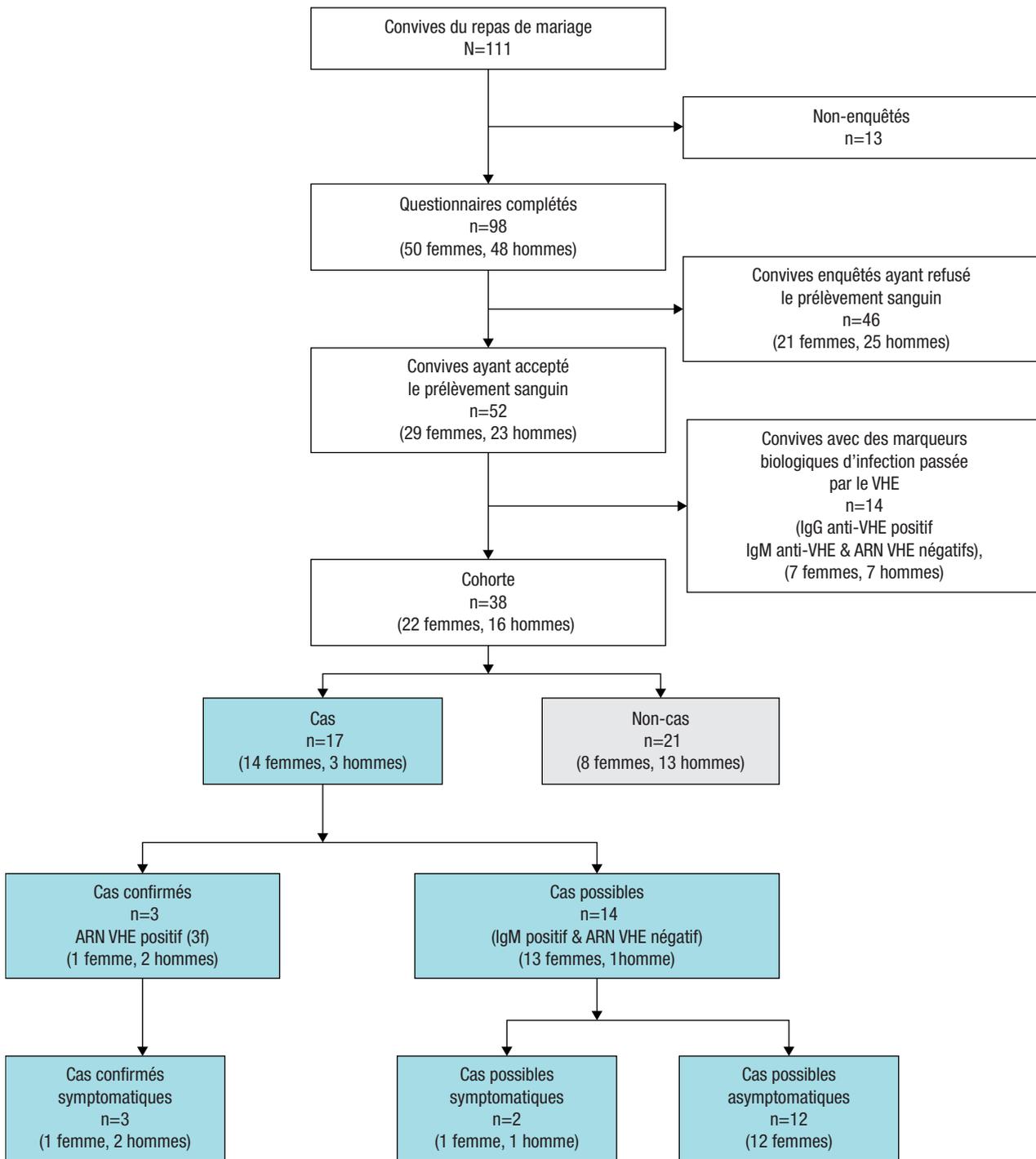
Le génome du VHE était présent dans des eaux brutes prélevées le 19 décembre 2013 en amont de deux Step. Pour une des deux Step, les prélèvements d'eaux brutes des 8 et 20 janvier restaient positifs.

Le VHE n'a pas été détecté dans les eaux épurées.

Analyses phylogénétiques

Les deux séquences d'ARN viral obtenues à partir des échantillons de lisier étaient 100% identiques. Les deux séquences d'ARN issues des eaux brutes

Recrutement des participants à la cohorte et description des cas. Épidémie d'hépatite E, Bretagne (France), 2013 (N=111)



prélevés les 19 décembre 2013 et 20 janvier 2014 en amont d'une même Step étaient également 100% identiques.

Les souches humaines et les souches issues des échantillons de lisiers et d'eaux usées appartenaient au même sous-type 3f. Les séquences formaient un *cluster* distinct. L'identité de séquences entre les souches était de 99,0 à 99,6%.

Discussion

Les investigations ont confirmé la survenue d'une Tiac à VHE. Les investigations épidémiologiques

et vétérinaires suggèrent une épidémie attribuable à un porcelet farci grillé à la broche. Dans les pays industrialisés, les regroupements de cas d'hépatite E d'origine alimentaire sont rares et de petite taille. Ainsi, nous n'avons identifié que quatre publications rapportant des souches humaines de VHE identiques à des souches alimentaires. Deux publications correspondaient à des cas groupés (4 et 2 cas) attribués à de la viande crue de cervidé et à des saucisses de foie cru de porc^{2,3}. Les deux autres articles décrivaient des cas isolés attribués à des consommations de viandes de porc et sanglier^{9,10}. Une seule épidémie d'hépatite E plus importante en

Tableau 1

Description clinique des cas symptomatiques. Épidémie d'hépatite E, Bretagne (France), 2013 (N=5)

Symptômes	Cas confirmés symptomatiques)	Cas possibles symptomatiques	Total
	(n=3)	(n=2)	(N=5)
Ictère	3	1	4
Vomissements	3	1	4
Anorexie	3	1	4
Asthénie	2	2	4
Fièvre	1	0	1
Douleurs abdominales	0	1	1

Tableau 2

Taux d'attaque (TA) et risques relatifs (RR) selon le sexe et les expositions à risque (analyses univariées). Épidémie d'hépatite E, Bretagne (France), 2013 (N=38)

Expositions	Exposés			Non exposés			RR ^a	IC95% ^a	p ^a
	Cas	Total	TA (%)	Cas	Total	TA (%)			
Être une femme	14	22	63,6	3	16	18,8	3,39	1,50-7,67	0,004
Consommation de farce	9	14	64,3	8	22	36,4	1,77	1,05-2,97	0,03
Consommation de viande de porc	13	24	54,2	4	12	33,3	1,62	0,83-3,19	0,15
Consommation de salade riz-thon-poivron	6	12	50,0	6	18	33,3	1,50	0,77-2,93	0,22
Consommation de pommes de terre grillées	11	27	40,7	5	9	55,6	0,73	0,42-1,29	0,27

Lorsque la somme des exposés et non exposés n'est pas égale à 38, des réponses de type "Ne sait pas" ont été traitées comme des données manquantes.

^a Risques relatifs, intervalles de confiance et p-values évalués par régression de Poisson univariée avec des variances robustes et des corrections pour population finie.

IC95% : intervalle de confiance à 95%.

nombre de cas (33 cas) a été décrite dans la littérature. L'épidémie avait été attribuée, sur la base d'arguments exclusivement épidémiologiques, à des consommations de fruits de mer¹¹.

L'ARN du VHE a été détecté au sein de l'élevage naisseur-engraisseur dont était issu le porcelet grillé. Cette détection était cohérente avec la forte séroprévalence anti-VHE (75%) observée parmi les élevages de porcs du Grand Ouest¹². Par ailleurs, plusieurs facteurs favorables à un haut niveau de contamination par le VHE ont été retrouvés dans la conduite de l'élevage dont était issu le porcelet¹². Le caractère identique des souches humaines et des souches issues du lisier incriminait le porcelet grillé comme vecteur de la contamination, sans qu'il soit possible de distinguer les rôles respectifs de la viande et de la farce. L'étude épidémiologique analytique a apporté des arguments forts permettant d'attribuer la Tiac à la consommation de farce à base de foie de porc.

La farce était probablement insuffisamment cuite, puisque 23,3% des consommateurs de viande de porc rapportaient une cuisson insuffisante. Attribuer la Tiac à la consommation de la farce est cohérent avec de précédentes investigations qui incriminaient ou suspectaient des aliments à base de foie de porc insuffisamment cuits comme vecteur de contamination par le VHE^{2,13}. En outre, des études vétérinaires ont montré que les aliments à base de foie cru de porc sont fréquemment contaminés par le VHE¹⁴.

Dans notre étude, 70,6% des cas étaient asymptomatiques. Cette forte proportion est très proche d'une autre estimation rapportée dans la littérature (66,7%)¹¹. Elle pourrait expliquer le nombre relativement faible de diagnostics d'infections aiguës par le VHE (1 847 cas diagnostiqués par le CNR en 2013) par comparaison à la fréquence importante des virémies positives parmi les donneurs de sang (1/2 218)¹⁵.

La séroprévalence IgG anti-VHE a été déterminée parmi les 46 convives prélevés et âgés d'au moins 18 ans plutôt que sur la totalité des 52 convives prélevés. La séroprévalence pouvait alors être comparée à des résultats obtenus chez des donneurs de sang également âgés d'au moins 18 ans. Parmi ces 46 convives ayant accepté le prélèvement sanguin, 30,4% (14/46) avaient des marqueurs d'infection ancienne par le VHE. Cette séroprévalence IgG anti-VHE parmi les convives est plus élevée que celle constatée parmi des donneurs de sang bretons en 2011-2012 (inférieure à 20,7%), mais reste plus faible que la séroprévalence observée (39,1%) parmi les donneurs de sang du sud de la France^{16,17}.

L'investigation a mis en évidence un excès de femmes parmi les cas. Cette association entre la maladie et le sexe, qui n'a pas été retrouvée dans une investigation comparable¹¹, pourrait être aléatoire. En revanche, nous avons identifié la présence

d'un excès d'hommes parmi les cas symptomatiques (60% d'hommes) par comparaison aux cas asymptomatiques (0%). Ce résultat, qui repose sur un faible nombre de cas symptomatiques, est cohérent avec une publication récente suggérant que les hommes développeraient plus facilement les formes symptomatiques de l'infection⁹.

La souche épidémique du VHE a été détectée dans les eaux usées arrivant aux stations d'épuration collectant les rejets des domiciles des cas. L'excrétion de virus par les personnes infectées montre l'importance du traitement au niveau des stations d'épuration afin de prévenir une contamination plus large de l'environnement. Les médecins généralistes de l'île n'ont cependant rapporté aucun cas secondaire d'hépatite E possiblement attribuable à une telle contamination environnementale.

Les investigations mises en œuvre ont deux principales limites. D'une part, aucun reste alimentaire n'était disponible. Les souches humaines de VHE n'ont donc pas été comparées avec des souches mises en évidence dans la farce. D'autre part, la mesure d'association entre l'infection aiguë par le VHE et la consommation de farce (RR=1,69 [1,04-2,73]) demeurerait faible. Des erreurs de classement non différentielles pourraient avoir sous-estimé le risque relatif : les consommations de farce, limitées à une ou deux cuillerées par convive, pourraient avoir été mal évaluées par des questionnaires administrés plusieurs mois après le repas.

En conclusion, les investigations ont attribué l'épidémie à la consommation d'une farce à base de foie de porc insuffisamment cuite. Ces résultats illustrent la nécessité de cuire correctement les produits charcutiers à base de foie de porc. Un traitement thermique à 71°C pendant 20 minutes est ainsi recommandé pour les matrices complexes principalement composées de foie, de matière grasse, de sels et d'épices : saucisses sèches à base de foie de porc cru (saucisse sèche de foie, figatelli, fitone), foie salé séché, saucisses fraîches de foie, et pâte à quenelles¹⁸. ■

Remerciements

Les auteurs remercient les épidémiologistes de la Cire Bretagne qui ont interrogé les convives du repas de mariage, les médecins et biologistes locaux qui ont prescrit et réalisé les prélèvements sanguins à des fins d'analyses réalisées par le CNR de l'hépatite E, Y. Le Strat (Santé publique France) pour ses conseils concernant les analyses statistiques et P. Le Méhauté (Saur), qui a facilité les investigations environnementales de l'Ifremer.

Références

- [1] Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):116-38.
- [2] Renou C, Roque-Afonso AM, Pavio N. Foodborne transmission of hepatitis E virus from raw pork liver sausage, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(11):1945-7.
- [3] Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*. 2003;362(9381):371-3.

[4] Legrand-Abravanel F, Mansuy JM, Dubois M, Kamar N, Peron JM, Rostaing L, *et al*. Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(1):110-4.

[5] Barnaud E, Rogee S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(15):5153-9.

[6] Bouquet J, Tesse S, Lunazzi A, Eloit M, Rose N, Nicand E, *et al*. Close similarity between sequences of hepatitis E virus recovered from humans and swine, France, 2008-2009. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(11):2018-25.

[7] Le Guyader FS, Parnaudeau S, Schaeffer J, Bosch A, Loisy F, Pommepuy M, *et al*. Detection and quantification of noroviruses in shellfish. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(3):618-24.

[8] Grodzki M, Schaeffer J, Piquet JC, Le Saux JC, Chev e J, Ollivier J, *et al*. Bioaccumulation efficiency, tissue distribution, and environmental occurrence of hepatitis E virus in bivalve shellfish from France. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(14):4269-76.

[9] Riveiro-Barciela M, Minguez B, Giron es R, Rodriguez-Frias F, Quer J, Buti M. Phylogenetic demonstration of hepatitis E infection transmitted by pork meat ingestion. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(2):165-8.

[10] Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, *et al*. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(12):1958-60.

[11] Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, *et al*. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(11):1738-44.

[12] Walachowski S, Dorenlor V, Lefevre J, Lunazzi A, Eono F, Merbah T, *et al*. Risk factors associated with the presence of hepatitis E virus in livers and seroprevalence in slaughter-age pigs: a retrospective study of 90 swine farms in France. *Epidemiol Infect*. 2014;142(9):1934-44.

[13] Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, *et al*. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis*. 2010;202(6):825-34.

[14] Pavio N, Merbah T, Thebault A. Frequent hepatitis E virus contamination in food containing raw pork liver, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(11):1925-7.

[15] Gallian P, Lhomme S, Piquet Y, Saun e K, Abravanel F, Assal A, *et al*. Hepatitis E virus infections in blood donors, France. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(11):1914-7.

[16] Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saun e K, Arnaud C, Pelletier B, *et al*. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology*. 2016;63(4):1145-54.

[17] Mansuy JM, Saun e K, Rech H, Abravanel F, Mengelle C, Lhomme S, *et al*. Seroprevalence in blood donors reveals widespread, multi-source exposure to hepatitis E virus, southern France, October 2011. *Euro Surveill*. 2015;20(19):27-34. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21127>

[18] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Avis relatif   la "Demande d'évaluation du risque lié   la contamination des produits de charcuterie   base de foie cru par le virus de l'hépatite E (VHE)". Maisons-Alfort: Anses; 2013. 38 p. <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99h%C3%A9patite-e>

Citer cet article

Guillois Y, Abravanel F, Miura T, Pavio N, Vaillant V, Lhomme S, *et al*.  pid mie d'hépatite E associée   la consommation d'un porcelet grillé   la broche, Bretagne, 2013. *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;(26-27):444-9. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/26-27/2016_26-27_3.html

DATE DE DIAGNOSTIC DE CANCER ET DATE D'EFFET D'AFFECTION DE LONGUE DURÉE POUR CANCER : QUELLE CONCORDANCE ?

// DATE OF CANCER DIAGNOSIS AND DATE OF LONG TERM ILLNESS ONSET FOR CANCER: ANY CONCORDANCE?

Yao Cyril Kudjawa¹ (yao.kudjawa@santepubliquefrance.fr), Teddy Meunier¹, Pascale Grosclaude², Karine Ligier³, Marc Colonna⁴, Patricia Delafosse⁴, Florence de Maria¹, Gilles Chatellier⁵, Daniel Eilstein¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Registre des cancers du Tarn, Toulouse, France

³ Registre général des cancers de Lille et sa zone de proximité, Centre de référence régional en cancérologie, Centre hospitalier régional et universitaire, Lille, France

⁴ Registre général des cancers de l'Isère, Centre hospitalier universitaire, Grenoble, France

⁵ Assistance publique des hôpitaux de Paris, Unité d'épidémiologie et de recherche clinique, Inserm CIC 1418, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France

Soumis le 30.03.2016 // Date of submission: 03.30.2016

Résumé // Abstract

Introduction – Pour produire des indicateurs de délai de prise en charge des personnes atteintes de cancer à partir des bases de données médico-administratives, nous avons voulu savoir si la date d'effet d'affection de longue durée (ALD) pour cancer pouvait être utilisée comme « proxy » de la date de diagnostic histologique.

Objectif – Étudier la concordance entre les dates de diagnostic du cancer et d'effet d'ALD.

Matériel – méthodes – Les données étaient issues des registres de cancer de l'Isère pour 2011, du Tarn et de Lille et sa zone de proximité pour 2009-2011 et concernaient le côlon-rectum, le poumon et le sein. L'analyse a porté sur la différence entre les dates de diagnostic et d'effet d'ALD.

Résultats – L'effectif d'analyse était de 1 852, 1 514 et 3 437 cas, respectivement, pour les cancers du côlon-rectum, du poumon et du sein. Seulement 19%, 8,5% et 15%, respectivement, des patients atteints de cancers du côlon-rectum, de poumon et du sein, présentaient des dates identiques de diagnostic de cancer et d'effet d'ALD. La valeur absolue de la différence entre les deux dates était supérieure à une semaine chez 54% des patients (cancers colorectal et du sein) et 73% des patients pour le cancer du poumon.

Discussion – conclusion – En l'absence d'information sur la date de diagnostic histologique, la date d'effet d'ALD ne peut pas servir de « proxy » de date pour calculer les indicateurs de délai de prise en charge des cancers.

Introduction – In order to produce, from medico-administrative databases, indicators on time to cancer care, we wanted to know if the date of long term illness (LTI) onset for cancer could be used as a “proxy” date for cancer diagnosis.

Objective – To study the concordance between the date of cancer diagnosis and the date of LTI onset for this cancer.

Material – methods – Data from population-based cancer registries of Isère for 2011, Tarn, and Lille and its nearby area for the period 2009-2011 were analyzed. Colon-rectum, lung, and breast cancer sites were studied. The analysis has focused the difference between the two dates of cancer diagnosis and LTI onset.

Results – The total number of patients analyzed was 1,852, 1,514, and 3,437 cases for colon-rectum, lung, and breast cancers respectively. Only 19%, 8.5%, and 15% of the patients suffering from colon-rectum, lung, and breast cancers presented the same date of cancer diagnosis and LTI onset for this cancer, respectively. The absolute value of the difference between the two dates was higher than one week in 54% of patients (diagnosed for colon-rectum or breast cancer), and 73% in patients diagnosed for lung cancer.

Discussion – conclusion – In absence of information on the date of histology-based cancer diagnosis, the date of LTI onset cannot be used as a “proxy” date for cancer diagnosis to calculate indicators on time to cancer care.

Mots-clés : Cancer, Affection longue durée, Registre de cancer, Base de données médico-administratives
// **Keywords**: Cancer, Long term illness, Cancer registry, Medico-administrative database

Introduction

En France, où les cancers représentent la première cause de mortalité¹, des plans nationaux de lutte contre le cancer existent depuis 2003. L'un des objectifs du deuxième de ces plans, réaffirmé par le troisième plan cancer (2014-2019), était de « *Mieux connaître les délais de prise en charge des cancers afin de réduire les inégalités d'accès aux soins que constituent les retards éventuels* ». En effet, les délais de mise en œuvre du protocole de soins après le diagnostic d'un cancer sont importants à maîtriser car, outre les bénéfices psychologiques que peut procurer un traitement rapide, certaines études ont montré qu'au-delà d'un certain temps tout retard pouvait être préjudiciable aux patients^{2,3}.

Une surveillance de ces délais dans la population française implique de connaître à la fois la date de diagnostic du cancer et la date de début de sa prise en charge. Si cette dernière peut être obtenue *via* les bases de données hospitalières ou de l'Assurance maladie, il est plus difficile de connaître la date réelle de diagnostic des cancers, collectée par les registres de cancers, *via* ces sources.

Pour une très grande partie des patients nous disposons des informations issues des données d'affection de longue durée (ALD) qui sont de plus en plus utilisées dans le champ de l'épidémiologie et de la santé publique^{4,5}. Les ALD sont des maladies « *dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et/ou une thérapeutique particulièrement coûteuse* », et pour lesquelles un dispositif financier de l'Assurance maladie a pour objectif de prendre en charge la totalité des soins qui leur sont liés⁶. Sur la base des informations diagnostiques datées (dates présumées) et des arguments cliniques et ou paracliniques de la maladie candidate à l'ALD, le médecin traitant établit un protocole de soins en concertation avec le patient et avec le ou les autres médecins correspondants qui interviennent dans le suivi de la maladie. Le protocole de soins est ensuite étudié par le médecin conseil de l'Assurance maladie, qui donne son accord pour la prise en charge à 100% d'une partie ou de la totalité des soins et des traitements liés à l'ALD, avec effet rétroactif. Dans les réformes de l'ALD en cours, l'accord du médecin conseil n'est plus nécessaire, depuis 2016, pour son obtention.

Les informations recueillies dans le cadre de ce dispositif sont organisées pour répondre aux impératifs de liquidation des caisses d'assurance maladie. Cependant, elles sont mises en forme pour les besoins de la recherche et des connaissances médicales.

Afin de vérifier s'il était possible d'utiliser des informations issues des ALD pour produire des indicateurs de délai d'accès au traitement chez les personnes atteintes d'un cancer du côlon-rectum, du poumon ou du sein, qui sont des cancers fréquents en France, nous avons étudié la concordance entre la date de diagnostic du cancer et la date d'effet d'ALD chez des patients enregistrés dans trois registres de cancer volontaires pour participer à l'étude.

Matériel et méthodes

Sources de données

Les données sont issues des registres généraux de cancer des départements de l'Isère, du Tarn ainsi que Lille et sa zone de proximité. Elles concernaient les années 2011 pour l'Isère et 2009-2011 pour les deux autres.

Pour recenser de façon exhaustive les cas incidents de cancers, les registres font un travail 1) de recherche des cas auprès de multiples sources, telles que les laboratoires d'anatomie et de cytologie pathologique, les établissements de soins et les services de l'Assurance maladie, qui leur transmettent notamment les données d'ALD ; 2) de dédoublement des cas puis de validation de l'information auprès des établissements de soins et des médecins libéraux ; 3) d'enregistrement, comprenant le recoupement des informations collectées et le codage des cas selon les règles définies par le réseau européen de registres de cancer⁷. Après validation, les registres de cancers enregistrent les informations suivantes : l'identité du patient, son sexe, ses date et lieu de naissance, son lieu de résidence au moment du diagnostic, la localisation et la nature précise du cancer, la date de diagnostic ou d'incidence et le critère de diagnostic, le statut vital et le stade de gravité au diagnostic pour certains cancers.

Traitement des données

Les données nominatives d'incidence des cancers du côlon-rectum, du poumon et du sein sur la période d'étude, validées par chacun des trois registres, ont été croisées au sein des registres avec celles des bénéficiaires d'une ALD pour ces cancers de la même période, de l'année précédente (sauf pour l'Isère) et de l'année suivante. Les données croisées ont ensuite été anonymisées puis transmises à l'Institut de veille sanitaire⁽¹⁾ pour analyse. Ces données comportaient les informations sur le sexe, le code géographique de résidence du patient, le code CIM-10 de diagnostic de cancer, le comportement tumoral (cancer invasif ou *in situ*), la base diagnostique du cancer (histologie, cytologie, symptômes cliniques...), la date de diagnostic ou d'incidence du cancer, le régime d'assurance maladie, la date d'effet d'ALD, la topographie du cancer signalée par l'ALD.

Méthodologie d'analyse

Les patients qui présentaient des codes CIM-10 de diagnostic discordants entre le registre de cancer et l'ALD ont été exclus. Parmi ceux qui présentaient des codes CIM-10 de diagnostic identiques, nous avons identifié des signalements correspondant au même patient mais avec différentes dates d'effet d'ALD (figure 1). Pour ces patients, nous avons conservé, pour l'analyse, l'enregistrement correspondant à la date d'effet d'ALD la plus ancienne.

⁽¹⁾ Devenu Santé publique France en mai 2016.

Nous avons réalisé une analyse descriptive des données sans doublon par localisation cancéreuse, puis avons calculé pour chaque patient la différence entre la date de diagnostic et la date de mise en ALD selon la localisation cancéreuse pour l'ensemble des trois départements de résidence et pour chaque département.

Résultats

Caractéristiques des patients

Au total, les informations anonymisées de 8 198 nouveaux patients diagnostiqués entre 2009 et 2011 pour cancers du côlon-rectum, du poumon et du sein ont été transmises par les trois registres. Parmi ces patients 1 395 (17%) ont été exclus pour des raisons liées à la discordance des codes CIM-10 de diagnostic entre les registres de cancer et les données d'ALD ou de doublons (figure 1). L'effectif final d'analyse s'élevait à 1 852, 1 514 et 3 437 cas, respectivement, pour les cancers du côlon-rectum, du poumon et du sein. Les hommes représentaient la majorité des patients pour le côlon-rectum (54,2%) et le poumon (75,9%) (tableau 1).

L'âge moyen au diagnostic des cancers du côlon-rectum, du poumon et du sein était respectivement de 70, 64 et 60 ans. Selon la localisation cancéreuse, 86% à 92% des patients étaient affiliés au régime général de l'assurance maladie, 87% à 97% des lésions étaient des cancers invasifs et 89% à 99% des diagnostics reposaient sur les résultats d'histologie et de cytologie (tableau 1).

La médiane de la différence entre la date du diagnostic et la date d'effet d'ALD était respectivement de 0, 11 et 1 jours pour les cancers du côlon-rectum, du poumon et du sein.

Il n'existait pas de différence entre les sexes parmi les patients inclus et exclus. L'âge moyen des patients

inclus était significativement moins élevé que l'âge moyen des patients exclus. Parmi les patients inclus, la proportion de patients présentant des dates identiques était significativement plus importante que celle des exclus (tableau 2).

Comparaison entre la date de diagnostic de cancer et la date d'effet d'ALD selon la localisation cancéreuse (tableau 3)

Cancer colorectal : Parmi les 1 852 patients, 19% présentaient des dates identiques de diagnostic et d'effet d'ALD, 81% présentaient des dates différentes et 54% présentaient une différence absolue de plus d'une semaine entre les dates de diagnostic et d'effet d'ALD.

Cancer du poumon : Parmi les 1 514 patients, 8,5% présentaient des dates identiques de diagnostic et d'effet d'ALD, 91,5% présentaient des dates différentes et 73% présentaient une différence absolue supérieure à une semaine entre les deux dates.

Cancer du sein : Parmi les 3 437 patients, 15% présentaient des dates identiques de diagnostic et d'effet d'ALD, 85% présentaient des dates de diagnostic et d'effet d'ALD différentes et 54% présentaient une différence absolue de plus d'une semaine entre les deux dates.

Pour les trois localisations cancéreuses, la majorité des patients était mise en ALD avant la date de diagnostic enregistrée dans les registres. Le détail de la différence entre les deux dates est décrit dans le tableau 3.

Comparaison entre la date de diagnostic de cancer et la date d'effet d'ALD selon le département de résidence

Les mêmes constats étaient retrouvés lorsqu'on réalisait la comparaison à l'échelle du département de résidence : 14% (Lille et sa zone de proximité)

Figure 1

Les étapes de sélection de la population d'étude

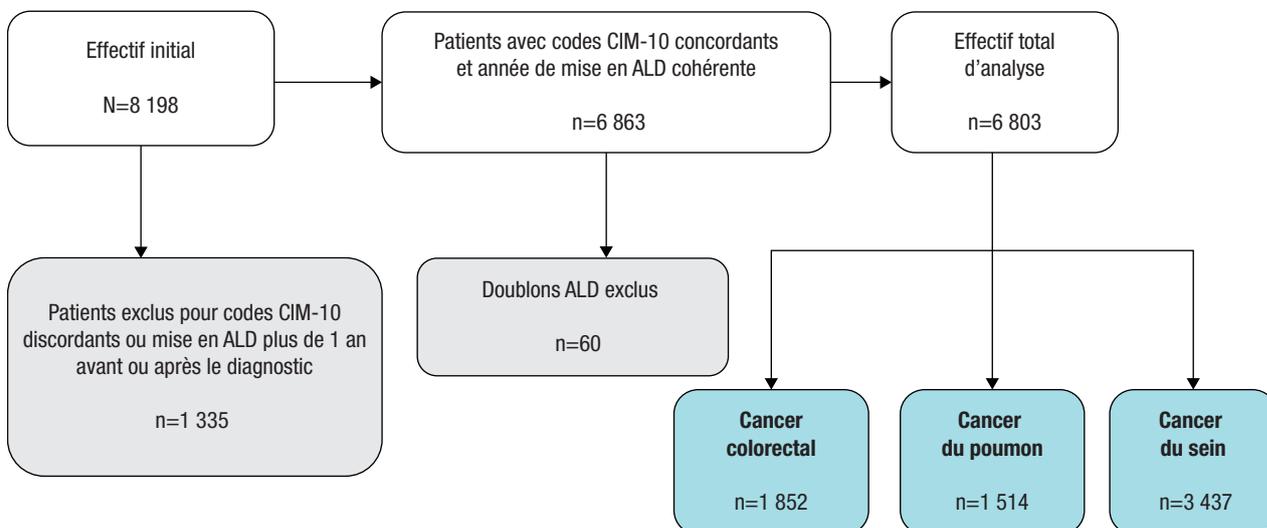


Tableau 1

Caractéristiques des patients selon la localisation cancéreuse

	Localisation cancéreuse					
	Côlon-rectum N=1 852		Poumon N=1 514		Sein N=3 437	
Sexe, Homme (%)	1 003	(54,2)	1 149	(75,9)	21	(0,6)
Âge (en année)						
Moyenne (écart-type)	69,8	(12,4)	64,6	(11,5)	59,8	(13,6)
Médiane [Q1;Q3]	71	[61;80]	64	[56;73]	59	[50;69]
Département de résidence						
Isère ^a (%)	398	(21,5)	357	(23,5)	844	(24,6)
Lille et sa zone de proximité (%)	774	(41,8)	718	(47,5)	1 713	(49,8)
Tarn (%)	680	(36,7)	439	(29,0)	880	(25,6)
Régime d'assurance maladie						
Régime général (%)	1 590	(85,9)	1 368	(90,3)	3 173	(92,3)
Régime social des indépendants (%)	106	(5,7)	77	(5,1)	104	(3,0)
Mutualité sociale agricole (%)	146	(7,9)	64	(4,2)	155	(4,5)
Autres (%)	10	(0,5)	5	(0,4)	5	(0,2)
Comportement tumoral						
Invasif (%)	1 603	(86,6)	1 476	(97,5)	3 048	(88,7)
<i>In situ</i> (%)	61	(3,3)	2	(0,1)	351	(10,2)
Inconnu (%)	188	(10,1)	36	(2,4)	38	(1,1)
Base diagnostique						
Histologie/cytologie (%)	1 644	(89,0)	1 428	(95,0)	3 391	(98,7)
Clinique/paraclinique (%)	20	(1,0)	50	(3,0)	8	(0,2)
Inconnue (%)	188	(10,0)	36	(2,0)	38	(1,1)
Différence entre les dates de diagnostic et d'effet d'ALD (en jours)						
Moyenne (écart-type)	0,02	(72,3)	12,4	(66,8)	4,1	(42,9)
Médiane [Q1;Q3] ^b	0	[-3,5;16]	11	[0;33]	1	[-4;15]
Médiane [Minimum;Maximum] ^b	0	[-622;497]	11	[-580;495]	1	[-519;355]

^a Données 2011 uniquement.

^b La différence entre les dates de diagnostic et d'effet d'ALD peut prendre une valeur négative ou positive. Une valeur négative représente un individu dont la date de diagnostic enregistrée par le registre de cancer est antérieure à la date d'effet d'ALD. Une valeur positive représente un individu dont la date de diagnostic enregistrée par le registre de cancer est postérieure à la date d'effet d'ALD.

Tableau 2

Caractéristiques comparées des patients exclus et inclus dans l'analyse

Cancer	Côlon-rectum			Poumon			Sein		
	Exclus n=501	Inclus n=1 852	Valeur de p	Exclus n=471	Inclus n=1 514	Valeur de p	Exclus n=363	Inclus n=3 437	Valeur de p
Âge moyen en années (écart-type)	74 (11,4)	70 (12,4)	<0,0001	69 (11,9)	64 (11,5)	<0,0001	64 (15,8)	60 (13,5)	<0,0001
Sexe n (%)			0,09			0,9			0,9
Homme	292 (58,3)	1 003 (54,2)		356 (75,6)	1 149 (75,9)		2 (0,6)	21 (0,6)	
Femme	209 (41,7)	849 (45,8)		115 (24,4)	365 (24,1)		361 (99,4)	3 416 (99,4)	
Différence entre les deux dates n (%)			<0,0001			<0,0001			<0,0001
Nulle	29 (5,8)	351 (18,9)		15 (3,2)	129 (8,5)		4 (1,1)	513 (15,0)	
Différente de zéro	472 (94,2)	1 501 (81,1)		456 (96,8)	1 385 (91,5)		359 (98,9)	2 924 (85,0)	

Tableau 3

Distribution des patients selon les valeurs de la différence entre la date de diagnostic et la date d'effet d'ALD et selon la localisation cancéreuse

	Localisation cancéreuse					
	Côlon-rectum N=1 852 (%)		Poumon N=1 514 (%)		Sein N=3 437 (%)	
1 – Patients dont la date d'effet d'ALD est identique à la date de diagnostic du cancer	351	(18,9)	129	(8,5)	513	(14,9)
2 – Patients dont la date d'effet d'ALD est différente de la date de diagnostic du cancer	1 501	(81,1)	1 385	(91,5)	2 924	(85,1)
2-1 – Patients dont la date d'effet d'ALD est postérieure à la date de diagnostic du cancer	611	(40,7)	349	(25,2)	1 153	(39,4)
Patients mis en ALD entre 1 et 7 jours après la date de diagnostic	258	(41,9)	78	(22,3)	595	(51,6)
Patients mis en ALD entre 1 et 4 semaines après la date de diagnostic	211	(34,5)	172	(49,4)	389	(33,7)
Patients mis en ALD plus de 1 mois après la date de diagnostic	142	(23,3)	99	(28,3)	169	(14,7)
2-2 – Patients dont la date d'effet d'ALD est antérieure à la date de diagnostic du cancer	890	(59,3)	1 036	(74,8)	1 771	(60,6)
Patients mis en ALD entre 1 et 7 jours avant la date de diagnostic	248	(27,9)	199	(19,2)	484	(27,3)
Patients mis en ALD entre 1 et 4 semaines avant la date de diagnostic	400	(44,9)	428	(57,7)	912	(51,5)
Patients mis en ALD plus de 1 mois avant la date de diagnostic	242	(27,2)	409	(39,5)	375	(21,1)

à 27% (Tarn) des patients diagnostiqués la première fois pour cancer colorectal présentaient une date d'effet d'ALD identique à celle du diagnostic enregistrée dans les registres. Ce pourcentage variait de 7% (Isère, Lille et sa zone de proximité) à 13% (Tarn) et de 13% (Isère, Lille et sa zone de proximité) à 20% (Tarn) pour les cancers du poumon et du sein. La majorité des patients était mise en ALD avant la date de diagnostic enregistrée dans les registres. Elle représentait, selon le lieu de résidence, 44% (Tarn) à 52% (Lille et sa zone de proximité) des patients pour le cancer colorectal, 64% (Tarn) à 72% (Lille et sa zone de proximité) des patients pour le cancer du poumon et 47% (Isère) à 54% (Lille et sa zone de proximité) des patients pour le cancer du sein (figure 2).

Discussion

L'objectif de ce travail était de déterminer si les dates auxquelles les patients sont diagnostiqués la première fois pour cancer et les dates auxquelles leur ALD pour ce cancer prend effet étaient concordantes, dans la perspective d'utilisation des dates d'effet d'ALD comme « proxy » de dates de diagnostic, en association avec les données hospitalières, pour produire des indicateurs de délais de prise en charge des personnes atteintes de cancer.

L'étude a analysé les informations relatives aux patients atteints de cancers du côlon-rectum, du poumon ou du sein en raison de leur fréquence en France⁸.

Afin de ne travailler que sur les patients nouvellement atteints de ces cancers et mis en ALD la première fois

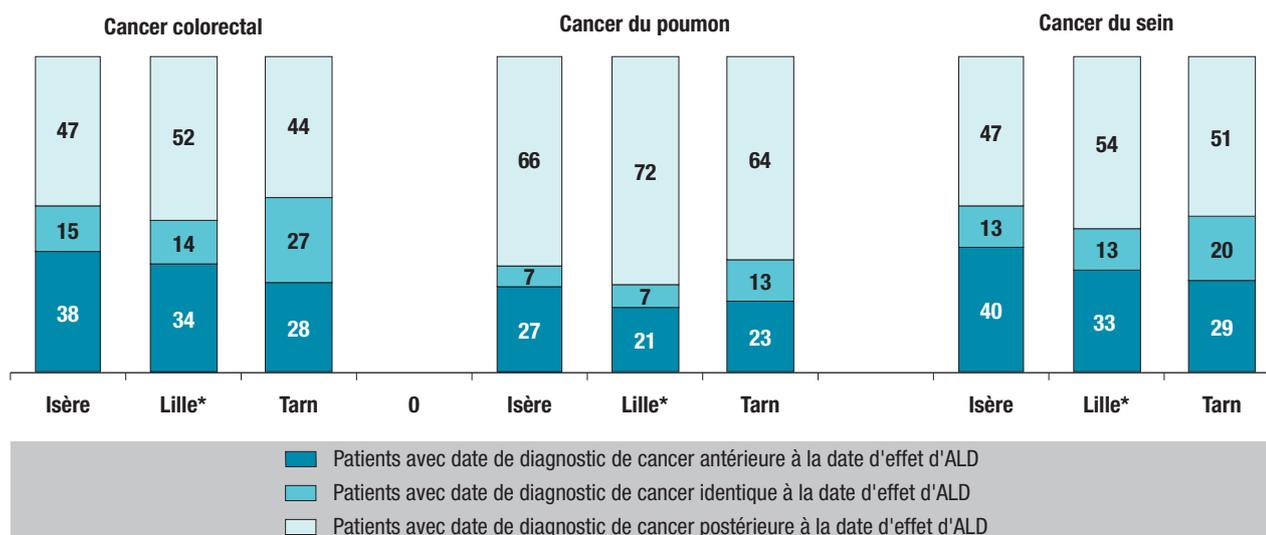
pour ces cancers, nous avons exclu les cas incidents dont le code CIM-10 de diagnostic qui a motivé la mise en ALD était différent de celui enregistré dans les registres de cancer. Car s'il n'y a pas de concordance de codes CIM-10 de diagnostic entre les données des registres et d'ALD, la recherche de concordance entre les dates de diagnostic et d'effet d'ALD n'aura aucun intérêt. Les patients exclus de l'analyse pour cause de discordance de code diagnostique se différencieraient des inclus de par leur âge, en moyenne plus élevé, et la proportion de patients avec des dates identiques, en moyenne plus faible. Il pourrait s'agir de cas plus complexes à coder, avec une histoire plus compliquée qui a un impact sur la date de diagnostic.

Selon les localisations cancéreuses, les résultats ont montré que seulement 8,5% à 19% des patients présentaient des dates d'effet d'ALD correspondant exactement aux dates de diagnostic enregistrées dans les registres. En considérant qu'un diagnostic à quelques jours près, par exemple une marge de 7 jours entre les deux dates, est acceptable pour étudier la concordance entre les deux dates, le pourcentage des patients ayant une date de diagnostic proche de la date d'effet d'ALD se situerait entre 14% et 33%. Cependant, la prise en compte de cette marge doit tenir compte des objectifs recherchés. Dans notre étude, l'objectif principal était d'identifier les patients qui avaient les mêmes dates de diagnostic et d'effet d'ALD, ce qui ne nous permettait pas de prendre en compte les marges de dates dans les résultats finaux.

Parmi les patients qui présentaient des dates d'effet d'ALD différentes des dates de diagnostic, pour plus

Figure 2

Distribution des patients selon le lien entre la date de diagnostic du cancer et la date d'effet d'ALD par lieu de résidence



* Lille et sa zone de proximité.

de la moitié des cas la différence n'était pas négligeable car supérieure à une semaine. Par ailleurs, plus de la moitié était mise en ALD avant la date de diagnostic enregistrée dans les registres. Des tendances similaires étaient observées lors de l'analyse selon le département de résidence des patients.

Au final, l'étude met en évidence une faible similitude entre les dates d'effet d'ALD pour cancer et les dates de diagnostic des cancers relevées dans les registres. Cette faible similitude pourrait s'expliquer par les critères de diagnostic en vigueur dans les registres et dans les caisses d'assurance maladie en matière de demande d'ALD formulée par le médecin traitant.

En effet, selon les règles de codification de la date d'incidence des cancers du réseau européen des registres de cancer⁷, appliquées par les registres de cancer en France, la date d'incidence du cancer est choisie par ordre décroissant de priorité parmi les événements suivants : 1) date de la première confirmation histologique ou cytologique de malignité. Le choix de la date est fait parmi les différentes dates disponibles concernant cet examen dans l'ordre suivant : (a) date de prélèvement du spécimen, (b) date de réception de l'examen par le pathologiste, (c) date du rapport pathologique ; 2) date de la première admission dans un établissement de soin pour la pathologie maligne ; 3) si la prise en charge est uniquement ambulatoire, date de la première consultation dans le service de soins externes pour la pathologie maligne ; 4) date de diagnostic autre que les situations 1, 2 ou 3 ; 5) date du décès, s'il n'existe aucune autre information que celle qui notifie que le patient est décédé d'une pathologie cancéreuse ; 6) date du décès, si la pathologie cancéreuse est découverte lors d'une autopsie.

D'après le code de la sécurité sociale⁹ et le règlement intérieur des caisses primaires d'assurance maladie¹⁰, lorsqu'un patient est atteint d'une ALD

comme le cancer, qui nécessite des soins continus et/ou un arrêt de travail d'une durée prévisible de six mois ou plus, une demande, en accord avec le patient, doit être adressée au service médical de l'Assurance maladie. Cette demande doit comporter des informations médicales pour permettre au médecin conseil d'apprécier les motifs de demande de l'ALD. L'avis du service médical est rendu en fonction des éléments médicaux figurant sur le formulaire de demande. Le médecin traitant doit mentionner sur le formulaire le diagnostic précis, confirmé par les arguments cliniques détaillés et par les résultats des examens complémentaires nécessaires motivant la demande de l'ALD et leurs dates présumées de début, ainsi que les actes et prestations concernant la maladie¹¹.

Les diagnostics de cancers enregistrés dans les registres reposaient principalement sur les résultats de l'histologie et/ou de la cytologie, dans 89% des cas pour le cancer colorectal, 95% des cas pour le cancer du poumon et 99% des cas pour le cancer du sein. Les prélèvements de spécimen à l'origine des résultats histologiques sont généralement réalisés en fin d'investigations diagnostiques. Contrairement au registre de cancer, la demande d'ALD, en raison probablement des objectifs de prise en charge financière des soins médicaux, repose sur des faisceaux d'arguments diagnostiques basés sur les symptômes cliniques révélateurs de la maladie et des résultats d'examens paracliniques sans ordre hiérarchique. La mise en ALD permet notamment la prise en charge financière du bilan diagnostique.

Les différences entre les critères d'enregistrement des dates de diagnostic de cancers dans les registres et les objectifs de la demande d'ALD sont probablement à l'origine de l'absence de similitude totale entre les dates de diagnostic et d'effet d'ALD pour cancer. Cette absence de similitude se traduit par l'existence de trois catégories de patients : 1) patients dont la date d'effet d'ALD précède celle du diagnostic

histologique. Ils ont été mis en ALD avant la confirmation histologique du diagnostic, probablement sur la base de l'association de symptômes cliniques de la maladie et des résultats d'examen paracliniques d'imagerie ou d'endoscopie et pour permettre la prise en charge financière du bilan diagnostique ; 2) patients dont la date d'effet d'ALD est identique à celle du diagnostic enregistrée dans les registres. Chez ces patients, l'argument principal qui a motivé la mise en ALD serait basé sur les résultats de l'histologie tout comme dans les registres de cancer ; 3) patients dont la date d'effet d'ALD a suivi celle du diagnostic histologique enregistrée dans les registres de cancer. Ils ont probablement bénéficié d'une prise en charge urgente de leur maladie, en raison soit du stade avancé de la maladie soit des complications liées à celle-ci. Il peut également s'agir d'une autre ALD, accordée antérieurement au patient pour une autre maladie, qui a servi à garantir la prise en charge financière du cancer au début du diagnostic, jusqu'à la régularisation de la situation où une demande d'ALD spécifique à ce cancer est formulée par le médecin traitant et accordée par l'Assurance maladie.

Bien que cette étude ait ciblé les cancers du côlon-rectum, du poumon et du sein, les résultats observés seraient probablement similaires pour les autres types de tumeurs solides compte tenu du fait que toutes ces tumeurs suivent les mêmes règles de codification et de datation spécifiques à la demande d'ALD et à l'enregistrement de nouveaux cas de cancer dans les registres.

Conclusion

À notre connaissance, cette étude est la première à documenter la concordance entre les dates de diagnostic et de mise en ALD chez les personnes atteintes d'un cancer. Dans la majorité des cas, les patients atteints pour la première fois de cancers, du côlon-rectum, du poumon ou du sein étaient mis en ALD avant le diagnostic définitif du cancer, basé essentiellement sur les résultats histologiques positifs du prélèvement du cancer. En l'absence de règle épidémiologique stricte pour la date de mise en ALD, la date d'effet d'ALD, lorsque cette information existe, ne peut servir objectivement de « proxy » pour calculer les indicateurs de délai de prise en charge des personnes atteintes de cancers. D'autres alternatives de dates « proxy » pourraient reposer sur des dates de réalisation d'examen diagnostiques avec séjours hospitaliers, comme par exemple les endoscopies digestives ou broncho-pulmonaires, ou s'appuyer sur des travaux du réseau Redsiam (<http://www.redsiam.org>) en matière de repérage d'informations dans les bases médico-administratives, à des fins épidémiologiques ou de santé publique, d'autant plus que la problématique étudiée peut concerner des pathologies autres que le cancer. ■

Remerciements

Aux médecins conseils de l'assurance maladie de Lille et de sa zone de proximité (E. Benoît, J. Deligne, T. Destailleur, J.-L. Michel),

et du Tarn (A. Kostine, M.-J. Costes, M.-C. Lamasson, M.-C. Cabanel-Gicquel, V. Thevenin-Garron).

Au Dr A. Fagot-Campagna de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés pour sa relecture.

Aux relecteurs de l'article.

Références

- [1] Insee. Principales causes de décès en France en 2013. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?ref_id=natfps06205
 - [2] Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(22):2335-42.
 - [3] Korsgaard M, Pedersen L, Sorensen HT, Laurberg S. Delay of treatment is associated with advanced stage of rectal cancer but not of colon cancer. *Cancer Detect Prev*. 2006;30(4):341-6.
 - [4] Colonna M, Mitton N, Schott AM, Remontet L, Olive F, Gomez F, *et al.* Joint use of epidemiological and hospital medico-administrative data to estimate prevalence. Application to French data on breast cancer. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(2):116-21.
 - [5] Uhry Z, Remontet L, Colonna M, Belot A, Grosclaude P, Mitton N, *et al.* Cancer incidence estimation at a district level without a national registry: a validation study for 24 cancer sites using French health insurance and registry data. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(2):99-114.
 - [6] Qu'est-ce qu'une affection de longue durée? <http://www.ameli.fr/assures/droits-et-demarches/par-situation-medecale/vous-souffrez-d-une-affection-de-longue-duree/qu-est-ce-qu-une-affection-de-longue-duree-ald.php>
 - [7] Recommandations pour la codification de la date d'incidence. European Network of Cancer Registries. <http://www.enrcr.eu/images/docs/recommandations/incidfra.pdf>
 - [8] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 : tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2012. 122 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619
 - [9] Code de la sécurité sociale. Article L324-1, modifié par la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 – art. 198 Qualité et coordination des soins des patients atteints d'une affection de longue durée. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000024041070&cidTexte=LEGITEXT000006073189>
 - [10] Arrêté du 19 juin 1947 fixant le règlement intérieur modèle provisoire des caisses primaires d'assurance maladie pour les services des prestations – Version consolidée au 05 août 2016. <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000470499>
 - [11] Affection de longue durée. Comment établir le protocole de soins? <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/les-affections-de-longue-duree/le-protocole-de-soins/comment-etablir-le-protocole-de-soins/vos-demarches-administratives-se-simplifient.php>
- Citer cet article**
- Kudjawa YC, Meunier T, Grosclaude P, Ligier K, Colonna M, Delafosse P, *et al.* Date de diagnostic de cancer et date d'effet d'affection de longue durée pour cancer : quelle concordance ? *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;(26-27):450-6. http://invs.sante.publiquefrance.fr/beh/2016/26-27/2016_26-27_4.html