

*Santé environnement*

# Qualité de l'eau distribuée en ville basse du Havre et ventes des médicaments utilisés pour le traitement des gastro-entérites

1997-2000 : une étude écologique temporelle

Pascal Beaudeau, Alain Le Tertre et Abdelkrim Zeghnoun

# Sommaire

Abréviations	2
<b>1. Introduction</b>	<b>3</b>
<b>2. Objectifs</b>	<b>4</b>
2.1 Objectifs des études locales	4
2.2 Objectifs de l'étude multicentrique	4
<b>3. Matériel et méthodes</b>	<b>5</b>
3.1 L'eau du Havre	5
3.2 Les données sur l'eau	9
3.3 Les ventes de médicaments	10
3.4 Préparation des données	11
3.5 Le modèle statistique	12
3.6 À la recherche des facteurs de risque : stratégie exploratoire	12
<b>4. Résultats</b>	<b>13</b>
4.1 Qualité des données	13
4.2 Distribution des variables	14
4.3 Covariables et lags significatifs	18
4.4 Ventes de médicaments vs température de l'air et précipitations	20
4.5 Ventes de médicaments vs débits produits	20
4.6 Ventes de médicaments vs teneurs résiduelles de chlore à Saint-Laurent	20
4.7 Ventes de médicaments vs turbidité à Saint-Laurent	22
4.8 Ventes de médicaments vs turbidité à Radicatel	24
4.9 Modèle multi-exposition	27
<b>5. Discussion</b>	<b>29</b>
5.1 Correspondance entre les ventes de médicaments et le nombre de cas de GEA	29
5.2 Fiabilité des risques observés	30
5.3 Plausibilité biologique des risques observés	32
5.4 Comparaison des deux études havraises	36
5.5 Perspectives : méta-risques relatifs et typologie des systèmes d'eau	37
<b>6. Perspectives locales</b>	<b>39</b>
Références bibliographiques	40

# Qualité de l'eau distribuée en ville basse du Havre et ventes des médicaments utilisés pour le traitement des gastro-entérites

1997-2000 : une étude écologique temporelle

## Auteurs

Pascal Beaudeau, Institut de veille sanitaire (InVS)

Alain Le Tertre et Abdelkrim Zeghnoun (modélisation statistique), InVS

Préparation des données d'eau : E. Checlair, InVS

Contributions scientifiques : A. Pierrot (responsable Instr'o, Lyonnaise des eaux France)

Validation : M. Ledrans, G. Salines, InVS

Comité scientifique : F. Bounoure (Université de Rouen), M. Corso (InVS), H. de Valk (InVS), B. David (Véolia), C. Declercq (InVS), J. Duchemin (AESN), J.-P. Dupond\* (Université de Rouen), M. Fournier (Université de Rouen), J.-C. Joret\* (Véolia), M. Lancry\* (CnamTS), A. Le Tertre (InVS), J.-F. Loret (Suez-Environnement), F. Mansotte (Ddass 33), D. Mouly\* (InVS), M. Pascal (InVS), L. Rambaud (InVS), C. Saout\* (ministère en charge de la santé), S. Thibert (Sedif), O. Thomas (EHESP), V. Vaillant (InVS), D. Villessot (Suez-Environnement), B. Welté (Eau de Paris), A. Zeghnoun (InVS).

\* 2003-2004

## Remerciements

L'InVS remercie la ville du Havre, Météo-France et le réseau des pharmaciens de la région du Havre qui ont fourni respectivement les données sur l'eau, les données météorologiques et les données de ventes de médicaments. Trente pharmaciens ont activement participé au réseau des pharmaciens entre 1990 et 2000 et de nombreux personnels de la ville du Havre ou de la Communauté d'agglomérations du Havre ont contribué à la réalisation de cette étude. Nous les prions de nous excuser de ne pas les citer tous.

Les auteurs tiennent à remercier tout spécialement V. Ladhui, O. Boudhabhay, D. Guincêtre, F. Proniewski, X. Thomine et J. Verdrière qui ont fourni leur aide et leur expertise pour l'achèvement de ce travail.

Merci enfin à M. Corso, C. Declercq, C. Galey, M. Pascal et L. Rambaud pour leur relecture.

# Abréviations

<b>Codah</b>	Communauté d'agglomérations du Havre
<b>ERR</b>	Excès de risque relatif
<b>FNU</b>	Formazine Nephelometric Unit
<b>GAM</b>	Generalized Additive Model
<b>GEA</b>	Gastro-entérite aiguë
<b>IC</b>	Intervalle de confiance
<b>NTU</b>	Nephelometric Turbidity Unit
<b>RA</b>	Risque attribuable
<b>RR</b>	Risque relatif
<b>ZI</b>	Zone industrielle

Voir aussi les tableaux 4 et 5 pour la nomenclature des variables sur l'eau et la liste des covariables testées.

# 1. Introduction

Les hygiénistes du début du 20<sup>e</sup> siècle désignaient le Havre comme "la ville la plus typhique de France". En 1921, le docteur Sanarens, responsable du Bureau d'hygiène et du Laboratoire municipal établissait le lien entre cette situation sanitaire et la vulnérabilité particulière des sources de Saint-Laurent de Brévedent qui alimentaient – et alimentent toujours – la ville [1]. La pathologie infectieuse d'origine fécale a été considérablement réduite grâce au progrès de l'assainissement, de l'eau potable et de l'hygiène.

La dernière pollution microbiologique majeure du réseau d'adduction en eau potable de la ville de Havre remonte à 1981. Cet accident, dû à l'introduction de lisier dans le captage de Rouelle, maintenant abandonné, fit vraisemblablement plusieurs dizaines de milliers de cas de GEA. En 1986, l'introduction d'eaux usées dans un aquifère très semblable et connexe à l'aquifère de Saint-Laurent provoquait une épidémie de shigellose estimée à un millier de cas, dont 22 hospitalisés et une personne décédée, dans les communes de la banlieue du Havre, notamment Harfleur [2].

La pathologie infectieuse d'origine fécale ne se réduit en effet pas aux gastro-entérites aiguës (GEA) bénignes. En premier lieu, les infections à symptômes gastro-entériques d'étiologie bactérienne peuvent entraîner des infections secondaires graves (syndrome hémolytique urémique, syndrome de Guillain-Barré...) et des séquelles parmi lesquelles la dyspepsie ("Irritable Bowel Syndrome" ou IBS) constituerait une cause importante de consultation en gastro-entérologie. Sept à 33 % des infections entériques bactériennes, notamment à *Shigella* et *Campylobacter*, conduisent à développer l'IBS [3]. Il a aussi été observé au Danemark que la survenue d'infection d'étiologie bactérienne multipliait par 3 la probabilité de mortalité – toutes causes confondues – dans l'année qui suit l'infection [4]. En second lieu, les agents pathogènes d'origine fécale provoquent des pathologies qui ne se manifestent pas par des symptômes gastro-entériques. Parmi celles-ci, il est établi à l'occasion d'épidémies que les hépatites A et E sont transmises par l'eau. Plus récemment, il a été montré que les infections à *Helicobacter pylori*, principale cause de l'ulcère gastroduodéal qui est lui-même un facteur de risque du cancer de l'estomac, étaient plus prévalentes quand la population s'alimentait par des ressources en eau vulnérables aux pollutions microbiologiques [5], y compris dans les pays développés [6].

La durée et la variabilité des temps d'incubation, la dominance des formes cliniques asymptomatiques rendent difficiles les recherches étiologiques concernant des infections telles que l'hépatite A ou l'ulcère gastroduodéal. Au contraire, les GEA se déclarent rapidement après l'infection (généralement 1 à 10 jours) et sont définies par

deux symptômes objectifs facilement identifiables (la diarrhée aiguë et les vomissements). Elles restent fréquentes dans les pays développés avec 0,8 cas cliniques par personne et par an [7].

Les GEA et les indicateurs d'activité médicale ou pharmaceutique qui leur sont liés (consultations, ventes de médicaments) présentent toutes les qualités attendues pour servir d'indicateur épidémiologique des infections d'origine fécales (bonne sensibilité, spécificité acceptable, bonne réactivité), notamment pour l'étude des facteurs de risques locaux comme l'eau. Il reste entendu que l'impact des infections d'origine fécales dépasse de loin le poids des seules GEA.

Les épidémies d'origine hydrique sont désormais mieux documentées en France [8], même si leur recensement reste loin de l'exhaustivité. À l'opposé, le "bruit de fond" de l'incidence des GEA est largement méconnu et on estime mal le risque attribuable à l'eau dans l'incidence endémique des GEA, en dehors du cas des petites adductions contrevenant fréquemment aux normes bactériologiques [9]. Des études reposant sur des essais contrôlés ont conclu à des risques attribuables de l'ordre de 10 à 40 % pour des eaux conformes aux standards communs [10;11], tandis que d'autres auteurs contestaient la validité des méthodes et avançaient des risques très inférieurs à l'issue de nouvelles études [12;13].

Un siècle après les travaux de Sanarens qui pointait déjà une évolution de la typhoïde d'un régime typiquement épidémique vers une manifestation endémique, ce travail revient sur le rôle de l'eau distribuée dans la pathologie infectieuse endémique d'origine fécale au Havre. La disponibilité des données de ventes de médicaments et d'enregistrements en continu de la turbidité et du chlore libre résiduel, utilisés pour approcher l'exposition de la population desservie, ont autorisé le recours à un protocole écologique temporel. Une étude similaire portant sur les données 1993-1996 avait déjà été réalisée sur ce sujet par le Laboratoire municipal du Havre et le réseau de surveillance épidémiologique constitué par les pharmaciens de la région havraise [14]. Nous avons cherché à confirmer et à préciser ce risque sur un nouveau jeu de données (1997-2000) et à la lumière de méthodes perfectionnées.

Cette étude à caractère local s'intègre dans une étude multicentrique impliquant 11 sites et 14 secteurs d'exposition (Angoulême, Châtelleraut, Paris et banlieue, Nancy, Nantes, Saint-Brieuc, Salgues, Tours, banlieue de Valenciennes). Selon les résultats de l'étude multicentrique, la possibilité de pérennisation de l'étude en un système de surveillance du risque infectieux endémique dû à l'eau distribuée sera examinée.

## 2. Objectifs

### 2.1 OBJECTIFS DES ÉTUDES LOCALES

- Définir les variables pertinentes pour indiquer la morbidité et l'exposition, y compris la latence de leur effet et les interactions.
- Évaluer la plausibilité de la démarche et des résultats avec l'exploitant: choix et correction des données, interprétation des résultats.
- Exprimer les risques en fonction des conditions d'exploitation; les hiérarchiser.

### 2.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE MULTICENTRIQUE

- Établir la faisabilité d'une typologie sanitaire des systèmes d'eau, des eaux distribuées et des turbidités.
- Le cas échéant, proposer un méta-risque relatif en fonction de la turbidité par type d'eau.
- Examiner avec des exploitants volontaires les conditions d'une meilleure caractérisation de l'exposition: mesures complémentaires, assurance qualité des données en vue d'une utilisation en épidémiologie.

## 3. Matériel et méthodes

### 3.1 L'EAU DU HAVRE

Dans la partie occidentale du Pays de Caux (partie occidentale du département de la Seine-Maritime), les eaux exploitées pour l'alimentation de la population proviennent de la Nappe de la craie. Le réseau hydrographique de surface est pauvre, car un réseau karstique vidange l'aquifère crayeux (cf. encadré). La qualité microbiologique médiocre des eaux brutes est due au faible pouvoir filtrant de la craie fissurée.

Le Havre est une ville portuaire de 195 000 habitants située à l'embouchure de la Seine (figure 1). Elle est partagée entre la plaine alluviale de la Seine (ville basse, 82 000 habitants) et le plateau du Pays de Caux (ville haute, 80-100 m d'altitude, 110 000 habitants).

À l'instar de la quasi-totalité des syndicats d'eau du Pays de Caux, la ville du Havre exploite les ressources de la Nappe de la craie (crétacé). Des trois sites qui fournissent l'eau potable au Havre, deux (Radicatel et Saint-Laurent) couvrent les besoins des habitants de la ville basse (figure 1), où sont positionnées les pharmacies incluses dans l'étude.

Deux réseaux très interconnectés alimentent la ville basse du Havre et il n'est pas possible de distinguer deux secteurs d'exposition. Le moyen service, alimenté par Radicatel, dessert plutôt les parties en pied de côte et est de la ville basse, tandis que l'eau de Saint-Laurent est plutôt distribuée dans la partie ouest de la ville basse. Radicatel alimente aussi la zone industrielle (ZI) en eau potable à raison de 3 000 m<sup>3</sup>/jour en moyenne.

#### Le karst, les crues turbides et la production d'eau potable

Les formations et les paysages karstiques résultent d'un processus d'érosion dominé par la dissolution du substrat calcaire. Un tiers du territoire français est occupé par des formations superficielles propices au développement de karsts et un tiers de l'eau distribuée est d'origine karstique. L'hydrologie karstique se caractérise par le développement d'un réseau de drainage souterrain : fissures, pertes, gouffres, rivières souterraines. Les eaux qui s'introduisent dans les pertes sont restituées sans filtration au niveau des sources et des résurgences. Les eaux karstiques sont donc particulièrement vulnérables aux pollutions particulières et microbiologiques. Plus que pour les autres types d'aquifères, les pluies intenses accroissent les risques de pollution.

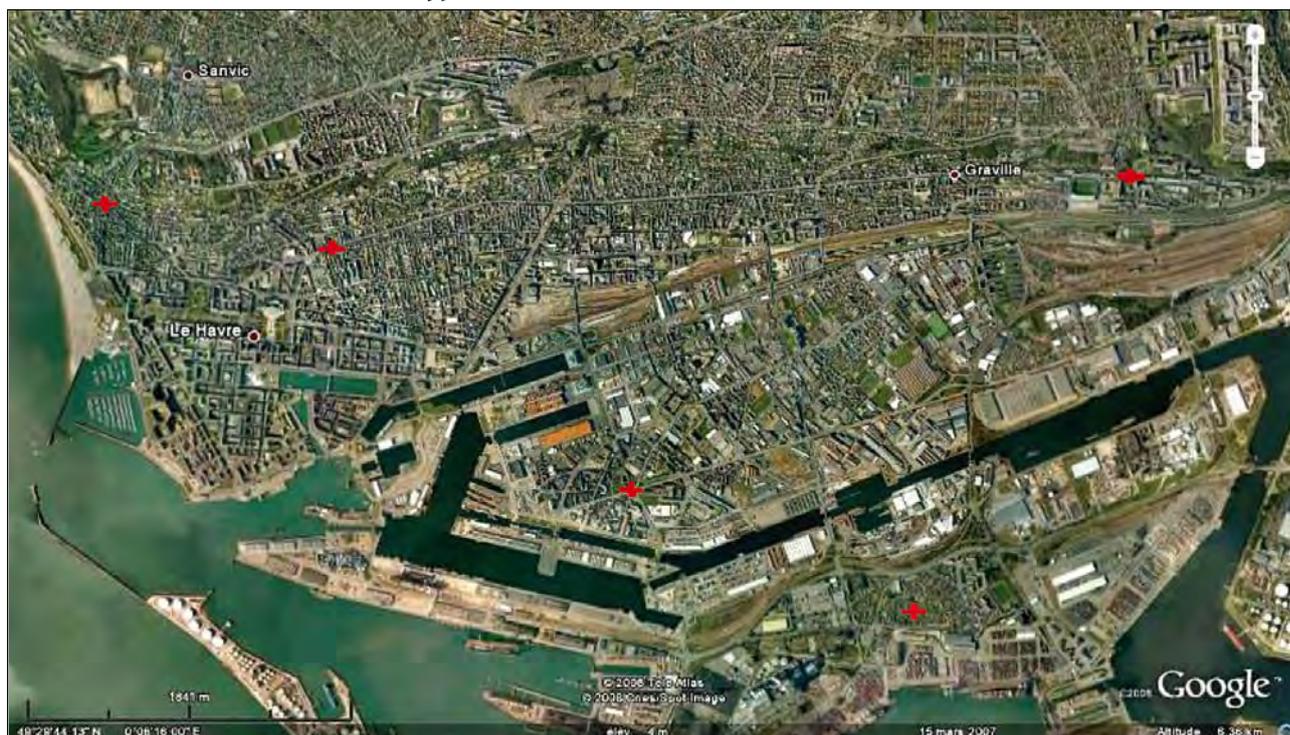
Le substrat karstifié peut être couvert de formations plus ou moins imperméables, percées au niveau des pertes. Ces formations assurent par temps de pluie modérée la filtration des eaux. En revanche, si les formations superficielles sont peu perméables, les pluies intenses provoquent des ruissellements de surface qui drainent les agents pathogènes issus des débordements de systèmes d'assainissement et des fumures animales épandues sur les sols agricoles. La craie de Haute-Normandie est recouverte d'argile à silex surmonté d'un sol limoneux "battant", c'est-à-dire un sol qui, s'il est dépourvu de couverture végétale, perd sa structure et sa capacité d'infiltration au fur et à mesure que les pluies s'accumulent. Les terres cultivées laissées nues en interculture favorisent le développement de ruissellements à grande échelle. Les eaux de ruissellement se contaminent sur leurs parcours de surface, s'engouffrent ensuite dans les bétoires (gouffres naturels), s'écoulent dans le réseau karstique souterrain et se propagent finalement jusqu'aux sources. Il existe dans la région du Havre en moyenne une bétoire par km<sup>2</sup>.

La turbidité est l'expression optique de la présence de particules en suspension dans l'eau. Il existe différentes méthodes de mesure de la turbidité fondées sur la l'absorption ou la diffraction de la lumière par les particules contenues dans l'échantillon. Suivant la norme utilisée dans cette étude, elle s'exprime en Nephelometric Turbidity Unit (NTU). À partir de 5 NTU, la turbidité commence à être visible dans un verre d'eau, à 100 NTU l'eau paraît boueuse et la transparence est inférieure au mètre, des eaux de ruissellement peuvent atteindre 1 000 NTU.

Les "crues turbides" correspondent à la restitution des eaux de ruissellement à la source. Elles se caractérisent par leurs eaux peu minéralisées (transit rapide des eaux météoriques) et par leur charge en matières solides terrigènes généralement accompagnées micro-organismes d'origine fécale. Pour produire de l'eau potable, il est essentiel d'abattre la turbidité, non seulement à cause de la contamination fécale associée, mais aussi parce qu'elle perturbe la désinfection et parce qu'elle provoque l'encrassement du réseau de distribution. La limite tolérée en distribution par la réglementation française jusqu'en 2003 s'élevait à 2 NTU. En deçà de 5 NTU en eau brute, une filtration directe (sans ajout de coagulant) sur sable, permet d'atteindre en sortie 0,5 NTU. Au delà il faut décanter l'eau avant filtration sous peine de colmater rapidement le filtre à sable. Faute de traitements adaptés, la population rurale du Pays de Caux était jusque dans les années 1990 victime de privations épisodiques d'eau potable pendant des périodes de turbidité\*. Le problème a été en partie corrigé par la mise à niveau de traitements et par une politique d'interconnexion des réseaux.

\* Cf. par exemple [http://haute-normandie.sante.gouv.fr/fr/pdf/ep\\_turb.pdf](http://haute-normandie.sante.gouv.fr/fr/pdf/ep_turb.pdf).

### La ville basse du Havre et les cinq pharmacies incluses dans l'étude



Les bassins d'alimentation des sources de Radicatel et de Saint-Laurent sont situés en secteur rural (figure 2, tableau 1). Leurs limites sont mal connues, comme c'est le cas des systèmes karstiques. La situation de Radicatel est particulièrement complexe car le bassin d'alimentation capte une partie des eaux de la rivière du Commerce à l'est et du bassin d'alimentation de la source du Four-aux-Veaux à l'ouest. Il en résulte une forte distorsion entre d'une part la surface drainée (figure 2) qui comporte d'autres exutoires importants comme la rivière du Commerce, et d'autre part, la surface équivalente estimée sur la base des débits des sources de Radicatel (tableau 1). Les densités humaine et bovine sont de l'ordre de 100 unités par km<sup>2</sup>. La majeure partie de la population vit dans les villages de 500 à 1 500 habitants équipés d'installations collectives de traitement d'eaux résiduaires, tandis que les habitants qui résident dans des fermes dispersées recourent à des fosses septiques pour le traitement de leurs effluents. L'occupation du sol est partagée entre l'agriculture (70 % de la

surface agricole utile) et l'élevage bovin (30 %). En termes de flux excrété, la pollution d'origine animale domine nettement surtout à Radicatel. Cela implique un risque infectieux à polarité bactérienne (par exemple souche d'*Escherichia coli* productrice de shiga-toxine) et parasitaire (par exemple *Cryptosporidium parvum*).

| TABLEAU 1 |

#### Les bassins d'alimentation des sources alimentant la ville basse du Havre

	Saint-Laurent	Radicatel
Surface équivalente (km <sup>2</sup> )	48	79
Densité humaine (habitant.km <sup>-2</sup> )	142	81
Densité bovine (UGB.km <sup>-2</sup> )	116	119

Source : Chemin et al. 1992 ; Insee 1990 ; RF 1988.

La “Pointe de Caux”, les sources de Saint-Laurent et de Radicatel et leurs bassins d'alimentation supposés



Source : Guillaume Hanin, Université de Rouen.

Radicatel comprend 4 sources situées en pied de falaise à la limite de la plaine alluviale de la Seine (figure 3) qui captent la Nappe de la craie au niveau du Turonien et du Cénomaniens et 8 forages captant principalement la Nappe de la craie au niveau du Turonien Chemin [15]. Les ressources sont assez homogènes en terme de qualité. Les données collectées portent sur les eaux après mélange. Très karstifié, le secteur qui alimente la zone de captage de Radicatel restitue une eau affectée d'une turbidité fréquente qui nécessite un traitement spécifique. Par temps sec, la turbidité y atteint déjà la limite de qualité de l'eau distribuée en vigueur avant 2004 (2 NTU). Elle réagit fortement aux épisodes de ruissellement et peut dépasser 100 NTU. Saint-Laurent comprend plusieurs sources captant la nappe à mi vallée (figure 4) au niveau du Cénomaniens. Des crues turbides peuvent aussi parvenir à Saint-Laurent, mais les niveaux atteints très inférieurs (maximum 10 NTU) à ceux observés à Radicatel. Au contraire de Radicatel, les différentes sources diffèrent notablement en qualité. On peut supposer qu'elles drainent des parties différentes de l'aquifère au moins dans le secteur aval. Les mesures sont faites sur des mélanges partiels désignés par le diamètre des canalisations de départ (Ø 500 et Ø 900). Les turbidités des Ø 500 et Ø 900 sont peu corrélées ( $r=0,40$ ).

Les sources de Radicatel



### Les sources de Saint-Laurent



Le risque microbiologique associé à l'exploitation des eaux de Radicatel a conduit le service des eaux de la ville du Havre à s'équiper d'une filière de clarification qui élimine la turbidité quel qu'en soit le niveau en entrée (tableau 2). L'eau était systématiquement filtrée sur un filtre à sable sans coagulation préalable. Si la turbidité de l'eau de source dépassait 3 NTU, le traitement de coagulation/floculation/décantation était amorcé afin d'avoir acquis son rendement optimal quand la turbidité de l'eau brute atteignait 5 NTU. La coagulation repose sur l'ajout de chlorure ferrique. En décrue, la décantation était arrêtée quand l'eau passait sous 3 NTU. À Saint-Laurent, en dehors des épisodes majeurs de ruissellement, l'eau ne nécessitait aucune clarification en routine au regard de la réglementation d'avant 2004. Quand la turbidité atteignait 0,6 NTU (3 % du temps environ) une alarme était déclenchée

de telle sorte que le technicien d'astreinte pouvait intervenir et opérer le rejet de l'eau en rivière dès que la turbidité dépassait 1 NTU. Selon les consignes d'exploitation, la turbidité de l'eau distribuée ne devait pas excéder 1,5 NTU. En situation de décharge à Saint-Laurent, l'usine de Radicatel assurait seule les besoins de la ville basse.

À Radicatel comme à Saint-Laurent, la désinfection reposait sur l'injection de chlore. L'eau de Radicatel est chlorée en sortie d'usine et rechlorée au réservoir de la Brèque à l'entrée de la zone urbaine après un transit de 36 heures. L'eau de Saint-Laurent était chlorée au fil de l'eau. L'eau du Ø 900 était ensuite distribuée directement tandis que l'eau du Ø 500 était stockée dans le réservoir Conti dans le quartier de Graille avant distribution.

| TABLEAU 2 |

### Les traitements et la distribution

	Saint-Laurent	Radicatel
Traitement par temps sec	Chloration	Filtration rapide sur sable Chloration (1) + (2)
Traitement si turbidité	Non Décharge en rivière si >1 NTU	Décantation si >3 NTU Filtration rapide sable Chloration (1) + (2)
Transport et distribution		
Réservoirs	Non Ø 900 ; Oui Ø 500	Radicatel (1) + Brèque (2)
Temps de séjour min. au 1 <sup>er</sup> robinet	6 heures	36 heures

### 3.2 LES DONNÉES SUR L'EAU

La ville du Havre a fourni les données d'eau et Météo-France les données météorologiques (tableau 3). La ville du Havre s'est dotée dans les années 1990 d'un système de surveillance automatisé comprenant des sondes de mesure en continu de la turbidité et de la concentration en chlore libre, et de dispositifs de transmission, d'enregistrement et d'alarme. Ces données ont été archivées par quart d'heure.

Les données comprennent aussi les débits injectés dans le réseau ainsi que les précipitations et la température.

Les données traitées dans cette étude vont du 01/03/1997 au 31/07/2000.

| TABLEAU 3 |

#### Les données météorologiques et les données sur l'eau

		Saint-Laurent	Radicatel
Température de l'air (°C)	Moyenne 24h	Saint-Laurent, Saint-Romain, Tancarville	
Précipitations (mm)	Cumul 24h	Saint-Romain	Saint-Romain, Tancarville
Débits (m <sup>3</sup> )	Cumul 24h	Ø 500 Ø 900	Radicatel
Turbidité (NTU)	1 mesure/15 minutes	Ø 500 Ø 900	Eau brute (Radicatel) Eau traitée (Brèque)
Chlore libre résiduel (mg Cl.L <sup>-1</sup> )	1 mesure/15 minutes	Ø 500 (Harfleur) Ø 900 (Harfleur)	

Sources : Météo-France et ville du Havre.

La turbidité de l'eau brute est mesurée en entrée de l'usine de traitement de Radicatel et à Saint-Laurent, et la turbidité de l'eau traitée au réservoir de la Brèque à l'entrée du réseau urbain. La turbidité n'évolue pas spontanément dans le système de distribution et les mesures de turbidité à la Brèque et à Saint-Laurent s'appliquent aux eaux consommées. L'eau de Radicatel étant toujours au minimum filtrée, la turbidité de l'eau brute mesurée indique plus indirectement un risque lié à la consommation d'eau. Ont été testés les moyennes 24 heures et les *maxima* horaires.

Contrairement à la turbidité, le chlore libre disparaît spontanément dans le réseau de distribution, une partie du chlore libre étant consommée pour l'oxydation des matières organiques résiduelles contenues dans l'eau et par le biofilm tapissant les canalisations. Les données de chlore résiduel n'ont de sens en termes d'exposition de la population desservie que si elles sont représentatives des teneurs de l'eau en distribution. Les mesures Ø 900 de Saint-Laurent ont été retenues car le temps de séjour est court (quelques heures entre le point de mesure à Harfleur et le premier robinet) et car il n'y a pas de réservoir tampon entre le point de chloration et les secteurs de distribution qui permettrait, par mélange, de "rattraper" les défauts de chloration de durée horaire. Pour comparaison, les mesures Ø 500 de Saint-Laurent sont conservées en dépit du passage de l'eau par le réservoir Conti situé dans le quartier de Graville (sans rechloration). Au contraire, les données de Radicatel n'ont pas été examinées car il y a un temps de transport important entre le point de chloration en sortie d'usine et l'entrée dans la ville (36h), deux réservoirs tampons (les réservoirs de Radicatel et de la Brèque) et une rechloration à la Brèque. Ont été testés les moyennes 24h et les *minima* horaires du chlore libre à Saint-Laurent, la situation exposante reconnue étant le défaut de chloration [16].

La nomenclature utilisée pour désigner les variables est spécifiée en tableau 4 et les variables testées sont listées dans le tableau 5.

| TABLEAU 4 |

#### Nomenclature des variables sur l'eau

Lieu	
sl	Saint-Laurent
sl500	Conduite Ø 500 de Saint-Laurent
sl900	Conduite Ø 900 de Saint-Laurent
ra	Radicatel
br	Réservoir de la Brèque (provenant de Radicatel)
a	Station météo de Tancarville (n° 76684001)
b	Station météo de Saint-Laurent (n° 76647001)
c	Station météo de Saint-Romain (n° 76647001)
Type de mesure	
prec	Précipitations cumulées (mm)
temp	Température (d °C)
Q	Débit (m <sup>3</sup> .jour <sup>-1</sup> )
tu	Turbidité (NTU)
cl	Teneur en chlore libre (mg Cl/L)
Type d'eau	
EB	Eau brute
Type de statistique	
moy	Moyenne 24h
min	Minimum horaire sur les 24h (testé pour le chlore)
max	Maximum horaire sur les 24h (testé pour la turbidité)

| TABLEAU 5 |

#### Les covariables testées

temp.b	ra.tu.EB.moy	sl500.cl.moy
prec.a	ra.tu.EB.max	sl500.cl.min
prec.c	ra.br.tu.moy	sl900.cl.moy
ra.Q	ra.br.tu.max	sl900.cl.min
sl.500.Q	sl500.tu.moy	
sl.900.Q	sl500.tu.max	
sl.Q	sl900.tu.moy	
Q	sl900.tu.max	

Sur la période de l'étude, il n'y avait pas, au Havre, de système d'assurance qualité couvrant les mesures d'exploitation. Les sondes de mesures étaient de marque Hach™ pour la turbidité et Wallace Tiernan™ pour le résiduel de chlore libre. La métrologie de la turbidité est donnée dans le rapport annexe, disponible sur : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr) (théorie de la mesure, normes, indicateur de qualité de la mesure, assurance qualité des mesures en continu). La sonde turbidité était conforme à la norme US EPA 180.1 avec pour source lumineuse une lampe au tungstène émettant une lumière blanche. Ces mesures ne sont pas exactement comparables avec les mesures réalisées pour le contrôle de l'eau d'alimentation en Europe et utilisant une lampe émettant dans l'infrarouge à 860 nm et exprimées en NFU (ISO 7027). Dans les meilleures conditions de mesures, la répétabilité des mesures de turbidité est de 0,03 NTU aux valeurs de turbidité inférieures à 0,3 NTU et de 9% du niveau de la turbidité au delà. Les paramètres de reproductibilité sont respectivement 0,15 NTU et 24%. L'indicateur de précision à utiliser pour des sondes postées est intermédiaire entre la répétabilité (conditions rigoureusement identiques) et la reproductibilité (conditions variables). Les indicateurs utilisés dans le modèle épidémiologique sont quotidiens, c'est-à-dire qu'ils sont calculés à partir de 96 mesures ponctuelles (une par 15 minutes). Sous hypothèse d'indépendance des mesures ponctuelles et en l'absence de données manquantes ou invalides, la précision des valeurs moyennes est 10 fois inférieure à la précision des mesures individuelles et la précision des maxima horaires est 2 fois supérieure (4 mesures ponctuelles prises en compte). Dans des conditions métrologiques satisfaisantes, on peut estimer que la reproductibilité des moyennes

journalières de turbidité utilisées dans les modèles statistiques valent le max (0,02 NTU, 3% x Turb (NTU)). En pratique et hors système d'assurance qualité de la mesure, la précision est plus mauvaise mais elle ne peut être quantifiée. La présence de biais de mesures ou de dérives n'est pas à exclure.

Les constructeurs indiquent pour la sonde de mesure de chlore libre une limite de quantification de 0,05 mg Cl/L. En pratique, la reproductibilité visée par les exploitants est comprise entre 0,02 et 0,05 mg/L et ne peut descendre en dessous de 0,01 mg Cl/L, du fait des limites spécifiques de la sonde (Pierrot, communication personnelle). On ne dispose pas de données spécifiques concernant la ville du Havre. Les données ne présentent pas de dérives visibles à l'examen des chroniques.

### 3.3 LES VENTES DE MÉDICAMENTS

Cinq pharmacies ont été incluses dans l'étude sur la base de leur appartenance au secteur d'exposition et de la complétude des données au cours de la période d'étude (tableau 6 et figure 1). Cet effectif correspond à un échantillonnage au 10<sup>e</sup> des pharmacies de la ville basse (54 pharmacies). La clientèle est essentiellement une clientèle de proximité. Les médicaments colligés ont été délivrés sur prescription médicale ou bien en "vente conseil". Trois pharmacies sur cinq ont fourni des statistiques complètes couvrant prescriptions et ventes conseil.

| TABLEAU 6 |

#### Les pharmacies retenues dans l'étude

Code	Pharmacie	Adresse	Quartier	Vente conseil	Mois validés/ incomplets/ manquants
d20	Boudhabhay	55, rue des chantiers	Sud	Non	29/2/8
b07	Duhomme	42, av. René Coty	Centre	Oui	29/4/6
s11	Lemaire	59, rue de l'église	Centre-Sud	Oui	38/1/1
d06	Lotti	398, rue de Verdun	Est	Non	29/1/9
s03	Petitdidier	47, rue de Sainte-Adresse	Ouest	Oui	29/1/9

La liste des médicaments échantillonnés (tableau 7) a été constituée en 2000 sur la base du palmarès des meilleures ventes établi par les grossistes répartiteurs locaux (OCP, CERP) par un groupe de praticiens de terrains incluant 3 médecins généralistes et 3 pharmaciens d'officine exerçant au Havre. Les sels de réhydratation orale, très spécifiques mais peu utilisés avant 2003 ont été ajoutés. Cette liste couvrait la totalité des

ventes des médicaments utilisés dans le traitement des GEA en médecine de ville, si on fait exception des antispasmodiques (Spasfon®...) jugés trop peu spécifiques du traitement des GEA. Il n'a pas été observé d'apparition de nouvelles spécialités, ni d'évolution dans les pratiques thérapeutiques ou dans les remboursements et la liste n'a pas été réactualisée en cours d'étude.

### Liste des médicaments retenus dans l'étude

Classes thérapeutiques	Classe ATC <sup>a</sup>	Principales spécialités	Principe actif (DCI)	Nb spécialités <sup>b</sup>	Nb d'unités remboursées <sup>c</sup>
Anti-émétiques	A04A A03F	Vogalène® Motilium® Peridys® Primperan®	Métopimazine Dompéridone Métoclopramide	16 14/0/2	207
Produits microbiens antidiarrhéiques	A07F A07B	Ultralevure® Lactéol® Carbolevure®	<i>Saccharomyces boulardii</i> Microorg. pdt acide lactique <i>S. cerevisiae</i>	10 0/8/2	146
Ralentisseurs du transit intestinal	A07D	Imodium® Arestal®	Lopéramide	27 14/13/0	80
Antisécrétoires	A07X	Tiorfan®	Acétorphan		
Adsorbants intestinaux	A07B Non classé A02X	Carbosylane® Bedelix® Smecta®	Charbon Montmorillonite Diosmectite	15 12/3/0	82
Anti-infectieux intestinaux	A07A	Ercefuryl®	Nifuroxazide	10 6/0/4	34
Préparations salines pour réhydratation orale (SRO)	Catégorie dispositifs médicaux			3 0/3/0	0
<b>Total</b>				<b>81</b> <b>46/27/8</b>	

Source : Assurance maladie.

<sup>a</sup> En gras : Anatomical Therapeutical Classification (OMS).

<sup>b</sup> Total et détail : délivré sur prescription uniquement/vignetté en vente libre/vente conseil uniquement (non vignetté).

<sup>c</sup> Année 2000, France entière, nombre d'unités rapporté à 1 000 habitants.

## 3.4 PRÉPARATION DES DONNÉES

### 3.4.1 Données de ventes de médicaments

Les données utilisées pour l'analyse statistique sont des comptes quotidiens de médicaments vendus.

Nous avons invalidé les mois pour lesquels la baisse d'activité apparente, souvent liée à des problèmes d'enregistrement informatique, a dépassé 20 %. En cas de données manquantes (détail en section "résultats"), les ventes quotidiennes totales des cinq pharmacies ont été redressées en fonction des niveaux d'activité du mois en cours (moyenne sur les mois adjacents si la donnée n'est pas disponible). Le niveau d'activité mensuelle des pharmacies a été estimé sur la base des ventes de 16 médicaments de référence rapportées au nombre de jours ouvrables. Les médicaments de référence étaient des médicaments délivrés uniquement pour le traitement de fond de pathologies chroniques (diabète, hypertension et maladie coronarienne).

### 3.4.2 Données sur l'eau

Les seules données comportant des artéfacts de mesure ou d'enregistrement sont les données de turbidité et de chlore résiduel. La procédure de correction a été élaborée avec l'aide des techniciens d'exploitation de la ville du Havre. En résumé, elle prévoit :

- l'élimination des pics négatifs correspondant à des coupures électriques ;
- l'élimination des pics positifs de turbidité correspondant à des manipulations (par exemple main interceptant le faisceau lumineux d'un turbidimètre) ;

- les changements de gammes pour l'eau brute (0-20 et 0-200 NTU) non gérés au niveau de l'enregistrement ;
- la correction des dérives des mesures de la turbidité de l'eau brute à Radicatel attribuables à l'encrassement des optiques de capteurs. Elle est basée sur l'hypothèse d'une dérive proportionnelle au cumul de la turbidité depuis le dernier nettoyage. Elle est détaillée dans le rapport annexe.

Il n'a pas été possible de disposer des résultats d'étalonnage et de maintenance des appareils correspondant à la période d'étude. L'examen des chroniques montre que les optiques sont nettoyées deux fois par semaine. Il n'y avait pas de pratique d'étalonnage planifiée.

Comme la mise en décharge de l'eau de Saint-Laurent correspondait à un excès de turbidité et s'accompagnait d'un arrêt de la chloration, l'analyse conjointe des chroniques de turbidité et de chlore a permis de déterminer les périodes de rejet de l'eau à Saint-Laurent. Les redémarrages qui s'accompagnaient d'une surchloration ont pu aussi être directement repérés sur les chroniques.

Les périodes durant lesquelles la floculation/décantation est enclenchée à Radicatel ont été identifiées à partir de l'analyse des chroniques de turbidité de l'eau brute et de l'eau traitée car elles correspondent à des épisodes de turbidité de l'eau brute associée à une chute quasi instantanée de la turbidité de l'eau traitée (cf. section Résultats).

Les valeurs quotidiennes sont calculées quand au moins 75 % des valeurs quart horaires sont validées.

### 3.5 LE MODÈLE STATISTIQUE

L'étude vise à étudier les liens entre indicateurs de la qualité de l'eau et un compte journalier de boîtes de médicament utilisées pour le traitement de gastro-entérites et vendues par cinq pharmacies de la ville basse du Havre. Un modèle additif généralisé (GAM) a été mis en œuvre pour la modélisation des séries temporelles. Le critère qui guide l'ajustement est la minimisation de l'autocorrélation résiduelle.

Les données de vente de médicaments sont supposées provenir d'un processus non stationnaire de Poisson sur-dispersé. Le modèle de Poisson [17] a été adapté pour prendre en compte d'éventuels effets non linéaires des variables, par l'utilisation de fonctions spline pénalisées [18].

La saisonnalité des comptes journaliers de vente de médicaments a été contrôlée en filtrant les variations saisonnières à l'aide de fonctions splines pénalisées (thin-plate) [19], en prenant en compte les périodes de vacances scolaires ainsi qu'un effet "jour de semaine" et "jour férié". L'épidémie hivernale de GEA virale a fait l'objet d'une tentative de contrôle par l'introduction des données hebdomadaires de consultation des médecins généralistes du réseau Sentinelles en Haute-Normandie. Cette option a été abandonnée car il est apparu que ces données décalquaient la saisonnalité des ventes de médicaments et n'apportaient aucune information supplémentaire. Le nombre de degrés de liberté de la fonction spline et le choix des variables vacances a été déterminé de manière à minimiser la fonction d'autocorrélation partielle des résidus de modélisation.

L'autocorrélation résiduelle non liée à la tendance mais à la contagiosité des GEA ou au rattrapage des ventes a été modélisé par des termes autorégressifs (AR). Des essais ont indiqué que l'incorporation de termes AR ne change par les risques mais augmente leur variance. En conséquence, les termes AR n'ont pas été incorporés dans les modèles lors de la phase exploratoire mais seulement dans la formulation finale des modèles.

### 3.6 À LA RECHERCHE DES FACTEURS DE RISQUE : STRATÉGIE EXPLORATOIRE

En première approche, on a cherché à déterminer les covariables d'environnements (eau et météorologie) et les latences significatives. Un modèle de base a été ajusté sur les covariables de contrôle : tendance, saisonnalité, jour de la semaine, vacances et jours fériés. Les covariables quantitatives sont introduites sous forme de splines pénalisées à trois degrés de liberté (en l'absence de mention contraire). On a ensuite testé l'apport dans ce modèle de chaque covariable pour chaque lag de  $j-1$  à  $j-15$ , c'est-à-dire pour un décalage vraisemblable compte tenu du temps de transport et de distribution de l'eau, du temps d'incubation de l'infection, du délai de consultation après les premiers signes cliniques et enfin

du délai d'achat des médicaments. Pour mesurer la sensibilité des résultats aux valeurs extrêmes des covariables d'environnement, on a procédé aux tests d'une part pour l'ensemble des données disponibles, d'autre part pour les données élaguées des valeurs situées au-delà du percentile P98.

Au total 630 tests ont été réalisés : 21 covariables x 15 lags x 2 jeux de données. Un nombre aussi important conduit à trouver des résultats positifs, e.g. 30 en espérance, au risque de première espèce de 5%. La stratégie de sélection des covariables et des lags significatifs ne doit donc pas s'appuyer sur la significativité des tests pris individuellement mais sur un ensemble de critères relevant de la statistique et de la plausibilité des fonctions de réponse vis-à-vis de l'épidémiologie, de l'hydrologie sanitaire et du traitement de l'eau :

- significativité en deçà d'un risque maximum de première espèce de 5% ;
- robustesse, e.g. sensibilité aux valeurs extrêmes ;
- cohérence des réponses (significativité et conservation des formes) sur un ensemble de décalages consécutifs. La portée de ce critère est limitée par l'autocorrélation de la variable testée ;
- adéquation entre la forme de la relation "vente de médicament/covariable d'environnement" observée et la forme attendue. Les formes attendues sont pour la turbidité et les précipitations une relation monotone croissante ; pour les teneurs résiduelles en chlore une relation décroissante dans le domaine des valeurs faibles ; il n'y a pas d'attente sur le débit et température ;
- latence de la réponse en correspondance avec la somme des délais de distribution de l'eau, la durée d'incubation des GEA, de consultation et d'achat des médicaments ;
- progrès de l'ajustement du modèle quand on y incorpore une information réputée pertinente. Par exemple, on a modélisé l'effet modificateur de la décantation sur le risque associé à la turbidité à Radicatel en introduisant une interaction entre les turbidités et une variable booléenne figurant la présence de la décantation<sup>1</sup>.

Un modèle multi-exposition incluant les covariables d'environnement et des interactions significatives a été finalement ajusté. La fenêtre de temps pour le calcul des indicateurs d'exposition peut être élargie à plusieurs lags consécutifs afin de stabiliser le risque. Elle a été choisie sur la base des résultats sous la contrainte d'être commune aux différents indicateurs et compatible avec les durées d'incubation des agents pathogènes responsables des GEA. La méthode des retards échelonnés qui permet de forcer la forme de la fonction de réponse, par exemple en l'adaptant à la distribution connue des temps d'incubation, n'a pu être appliquée à cause du nombre important de données manquantes.

Les fonctions de risque associées à chacune des covariables d'exposition ont servi à calculer l'excès de risque relatif de gastro-entérite lié à l'exposition à des événements standards (augmentation de 1 NTU de la turbidité, chute du résiduel de chlore de 0,1 à 0 mg/L) et des événements "moyens", représentatifs du fonctionnement de l'installation (variation interquartile de l'indicateur d'exposition).

<sup>1</sup> Pour tenir compte du temps de transport entre Radicatel et la Brèque, on applique la décantation du jour  $j-1$  à la turbidité de l'eau traitée mesurée au jour  $j$  à la Brèque.

## 4. Résultats

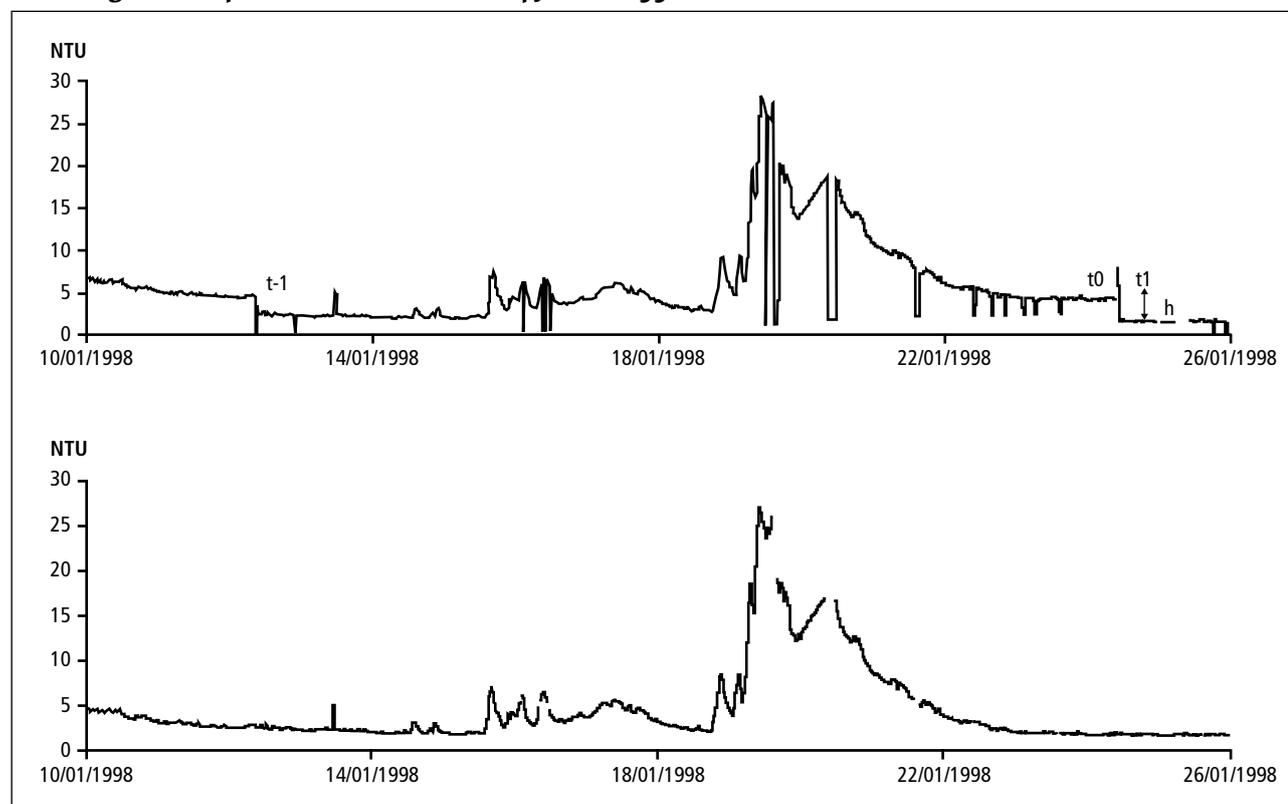
### 4.1 QUALITÉ DES DONNÉES

Au total, 42 unités "mois x pharmacies" sur 195 (21,5 %) ont été manquantes ou invalidées. Dans la mesure où, quel que soit le mois d'étude, il existe au moins une pharmacie qui a eu ses statistiques de ventes validées, les ventes des 5 pharmacies ont toujours pu être estimées par extrapolation. Les ventes nulles résiduelles (tableau 8) correspondent à des dimanches et jours fériés.

Les covariables sur l'eau comptent entre 16 % (ra.br.tu) et 26 % (ra.EB.tu) de données manquantes ou invalidées (tableau 5). Concernant Saint-Laurent, les données indisponibles (NA %) incluent les données manquantes proprement dites et les périodes de rejet en rivière qui ont pesé pour 7 % du temps correspondant aux données valides pour le Ø500 et 5 % pour le Ø900.

| FIGURE 5 |

**Mesures brutes et corrigées de turbidité de l'eau brute de Radicatel. Les deux nettoyages de l'optique immergée du capteur datent des 12 et 24 janvier 1998**



Source : ville du Havre.

L'examen des chroniques de turbidité à Radicatel montre que la sonde de turbidité a été nettoyée deux fois par semaine en moyenne. La dérive due aux salissures a pu être estimée et corrigée (figure 5) pour environ 90 % de la chronique. Au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 1997,

la cellule de mesure du turbidimètre a été nettoyée 27 fois. Les biais observés lors de ces interventions (c'est-à-dire les valeurs maximales des dérives) présentent la distribution suivante : médiane=0,40 NTU ; percentile 95=1,0 NTU ; maximum=2,1 NTU.

**Distribution des variables testées**

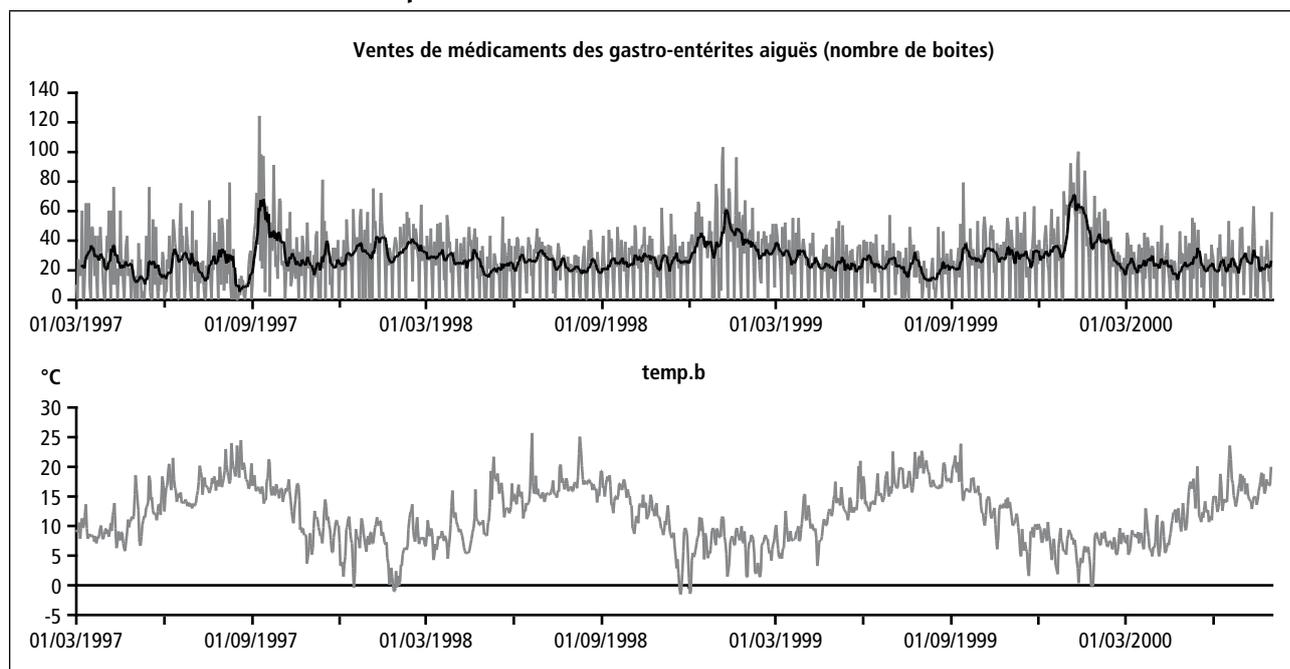
Variable	Min	P2	P10	P25	P50	Moyenne	P75	P90	P98	Max	NA %	Nulles %	N_valide
medic	0		0	15	27	27,5	38	51	70	124	0,0	15,7	1250
temp.b	-1,6	1,5	5,8	8,1	11,6	11,8	15,8	17,9	21	25,6	0,0	0,1	1250
prec.a	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	2,8	3,1	8,2	18,8	76,2	0,0	34,2	1250
prec.c	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	3,0	3,5	9,0	19,8	68,0	0,1	18,4	1248
ra.tu.EB.moy	0,46	0,59	0,75	1,01	1,78	3,98	2,88	5,37	31,5	229	26,3	0,0	921
ra.tu.EB.max	0,49	0,68	0,96	1,41	2,17	5,66	3,68	7,98	42,9	308	26,3	0,0	921
ra.br.tu.moy	0,01	0,04	0,10	0,17	0,24	0,25	0,33	0,41	0,53	1,37	15,7	0,0	1053
ra.br.tu.max	0,02	0,05	0,14	0,23	0,30	0,35	0,42	0,56	0,89	4,31	15,7	0,0	1053
sl500.tu.moy	0,01	0,02	0,04	0,05	0,07	0,10	0,10	0,16	0,46	0,90	29,2	0,0	885
sl500.tu.max	0,01	0,02	0,05	0,06	0,09	0,15	0,14	0,32	0,86	2,16	29,2	0,0	885
sl900.tu.moy	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09	0,11	0,11	0,16	0,33	1,36	26,5	0,0	918
sl900.tu.max	0,05	0,07	0,07	0,08	0,10	0,17	0,16	0,31	0,83	2,61	26,5	0,0	918
sl500.cl.min	0,00	0,00	0,11	0,15	0,18	0,17	0,21	0,23	0,33	0,49	40,0	2,7	750
sl500.cl.moy	0,00	0,01	0,14	0,17	0,20	0,20	0,22	0,25	0,41	0,49	40,0	1,2	750
sl900.cl.min	0,00	0,00	0,12	0,15	0,18	0,18	0,22	0,25	0,28	0,35	33,1	0,0	811
sl900.cl.moy	0,00	0,03	0,15	0,17	0,21	0,20	0,23	0,26	0,33	0,50	33,1	0,0	811
ra.Q	5300	8860	14700	20800	27700	26800	32400	37400	43300	50600	27,9	0,0	901
sl.500.Q	0	0	0	3280	3700	5130	8040	11400	13800	16400	26,7	11,0	916
sl.900.Q	0	0	0	4050	14400	12300	19900	25200	26900	29000	26,7	11,5	916
sl.Q	0	0	8060	13000	17800	17430	23300	28500	30700	34700	26,7	7,1	916
Q	25400	35400	39100	41600	44500	44230	47100	49200	52200	59700	28,1	0,0	898

**4.2 DISTRIBUTION DES VARIABLES**

Les ventes de médicaments utilisées pour le traitement des GEA s'élevaient à 27 boîtes par jour en moyenne (figure 6). Elles ont pu quintupler en situation épidémique. Les épidémies hivernales,

d'étiologie probablement virale, ont été marquées en 1999 et surtout 2000 mais peu marquée en 1998. Un épisode épidémique marqué et prolongé a émergé en septembre 1997. Les données sur l'eau ne montrent rien d'anormal sur cette période.

| FIGURE 6 |

**Ventes de médicaments et température de l'air**

Source : ville du Havre.

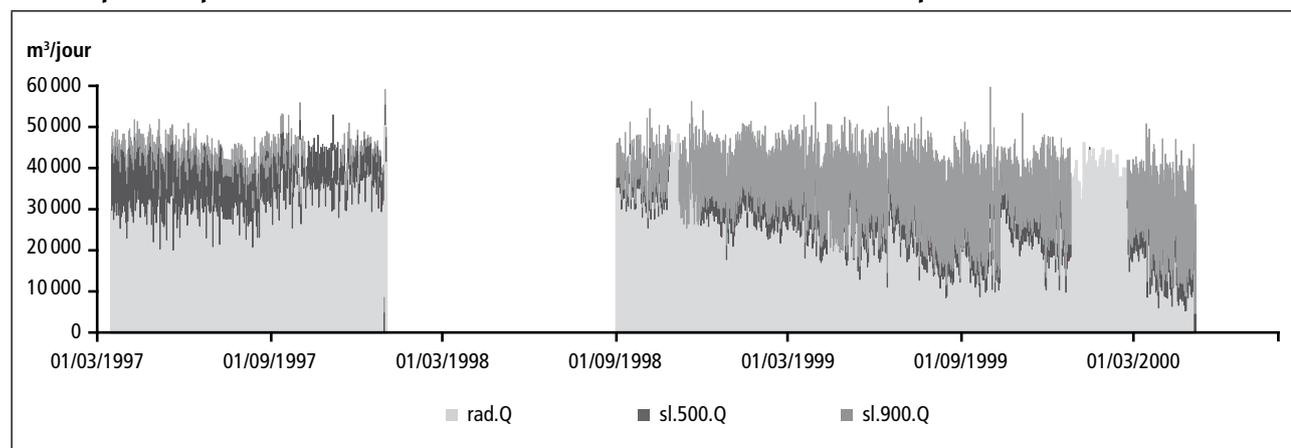
Les températures sont restées dans les normales du climat océanique tempéré du Havre (figure 6). Avec une pluviosité moyenne de 1 022 mm, la période d'étude s'est située dans la moyenne interannuelle. Il n'y a pas eu d'épisode pluvieux d'intensité particulière, avec, par exemple, un maximum sur 24h de 76 mm.

La répartition entre les trois "alimentations" (Ø 500, Ø 900 et Radicatel) des débits alimentant la ville basse du Havre et la ZI (figure 7) a beaucoup varié au cours de la période d'étude. Le Ø 900 a pris en tendance une part croissante dans la fourniture d'eau avec, corrélativement, une moindre sollicitation de Radicatel et du Ø 500. Il faut noter que Radicatel alimente aussi la zone industrielle à

raison de 3 000 m<sup>3</sup>/jour en moyenne avec des variations quotidiennes de faible amplitude, mise à part les fermetures hebdomadaires et annuelles, notamment août où la consommation est très réduite. En conséquence, la répartition par "alimentation" de l'exposition de la population étudiée ne correspond pas exactement à celle des débits. À cela s'ajoutant 8 mois de données manquantes, les données ont été jugées insuffisantes pour pondérer par les débits les indicateurs de qualité d'eau dans les modèles de vente de médicaments pour mieux approcher l'exposition de la population. Cette approche pourrait faire l'objet d'essais futurs moyennant le retrait des données manquantes et une hypothèse sur les débits en zone industrielle.

| FIGURE 7 |

### Débit produit pour les besoins de la ville basse et de la zone industrielle par alimentation

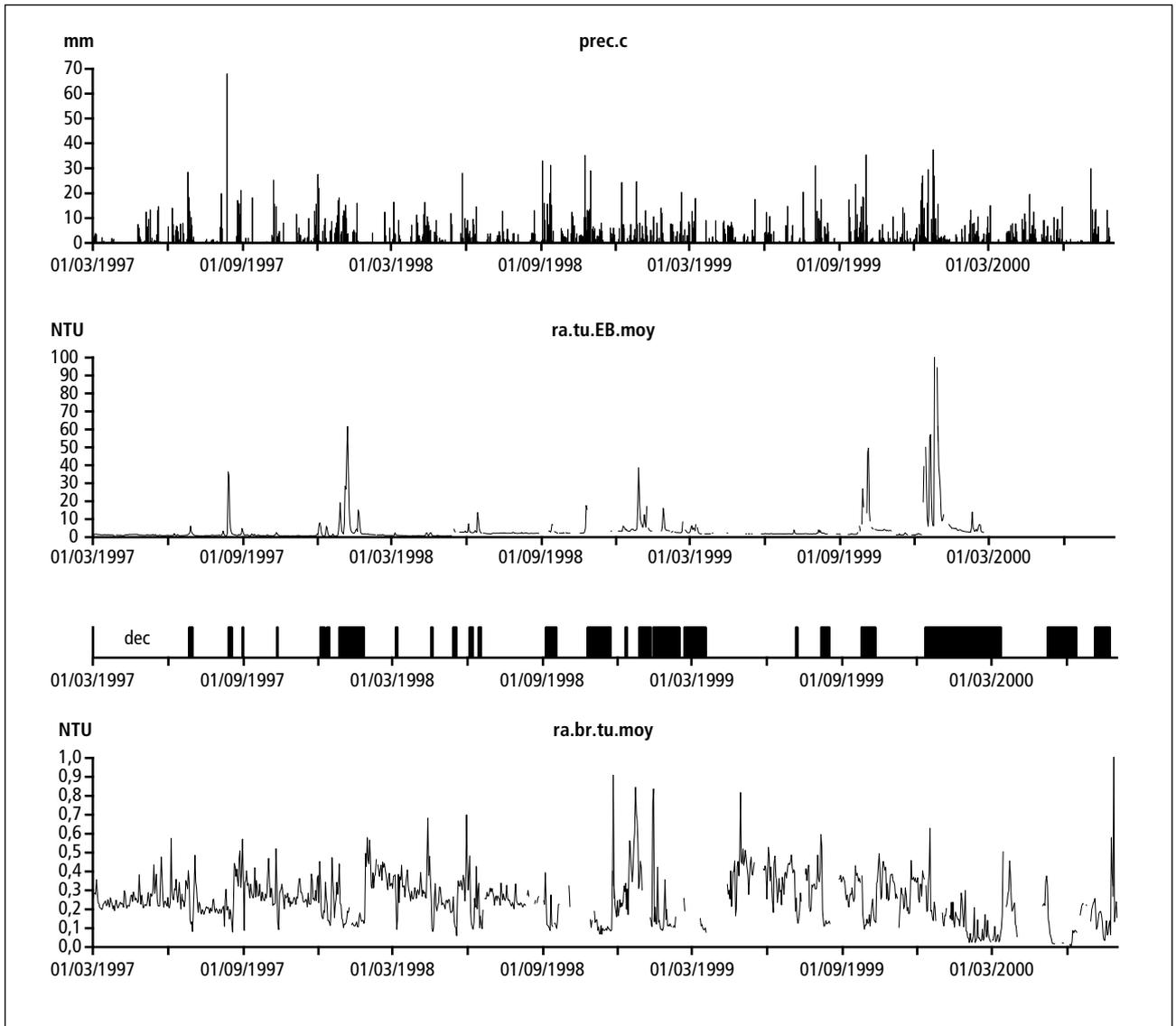


Source : ville du Havre.

Seize crues turbides (dépassement de 10 NTU) sont survenues au cours de la période d'étude à Radicatel avec une pointe horaire atteignant 308 NTU (figure 8). La turbidité de Saint-Laurent (figure 9) a été très inférieure à celle de Radicatel, tant au niveau du bruit de fond (P50 : <0,10 vs 1,8 NTU) que pendant les crues turbides (P98 : <1 vs 38 NTU). On a repéré 89 jours de mise en décharge sur le Ø 500 (10 % des jours renseignés) et 66 jours sur le Ø 900 (7 %). La turbidité de l'eau produite

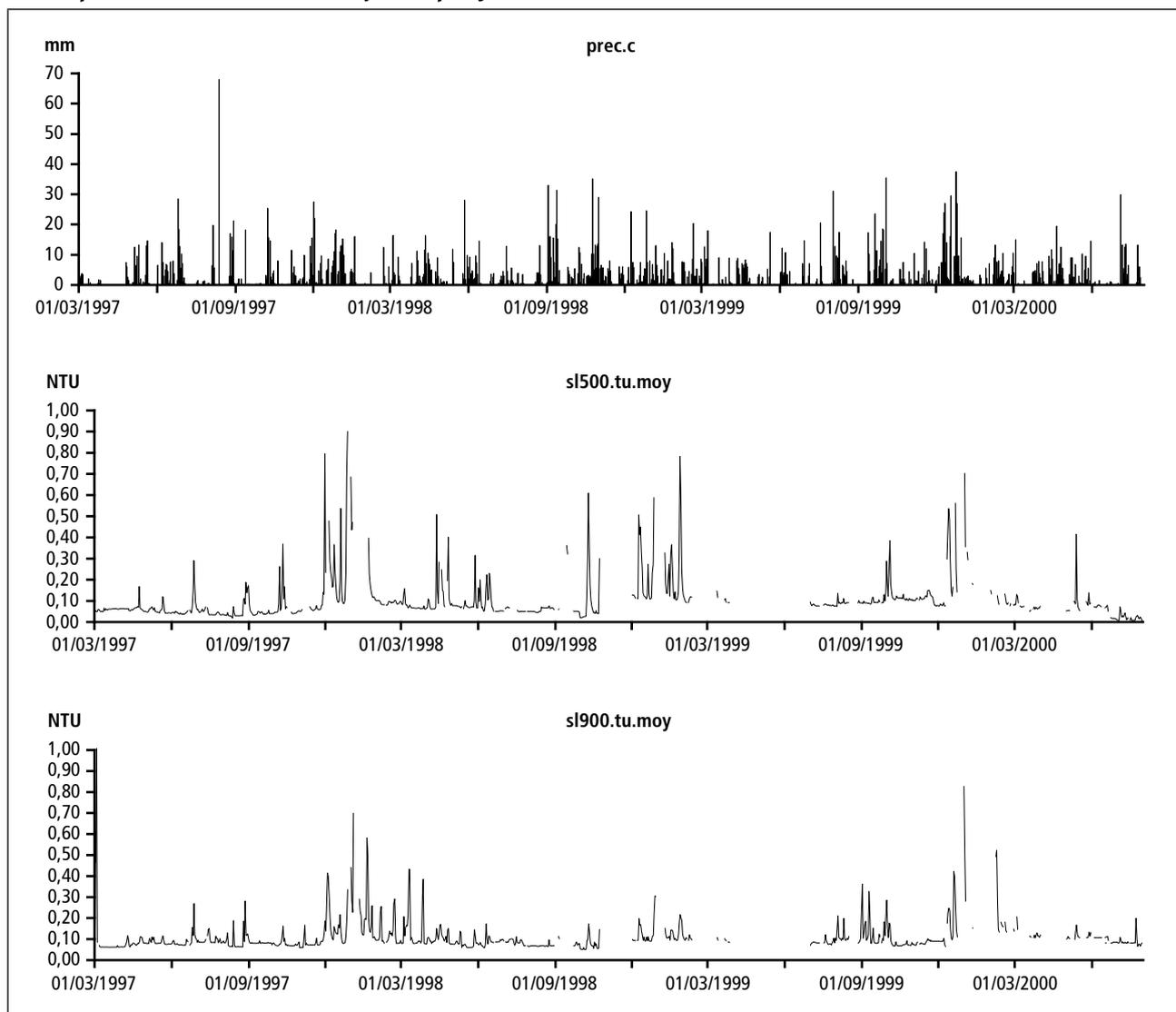
est restée constamment conforme à la réglementation de l'époque (2 NTU). Comme 98 % (90 %) des valeurs de turbidité d'eau traitée étaient inférieures à 0,5 NTU et 90 % à 0,3 NTU, on peut estimer que 90 à 98 % des observations respectent les critères mis en place par la suite (0,5 FNU, 2003, Code de santé publique), sachant les règles d'équivalence empiriques NTU/NFU utilisées par les professionnels pour l'eau traitée (cf. rapport annexe).

**Précipitation et turbidités (moyenne par jour) à Radicatel. L'accumulation des précipitations provoque une crue turbide (ra.tu.EB.moy). L'exploitant active la décantation (dec : plages noires) qui entraîne une chute de la turbidité de l'eau traitée (ra.br.tu.moy)**



Sources : Météo-France et ville du Havre.

### Précipitation et turbidités (moyenne par jour) à Saint-Laurent



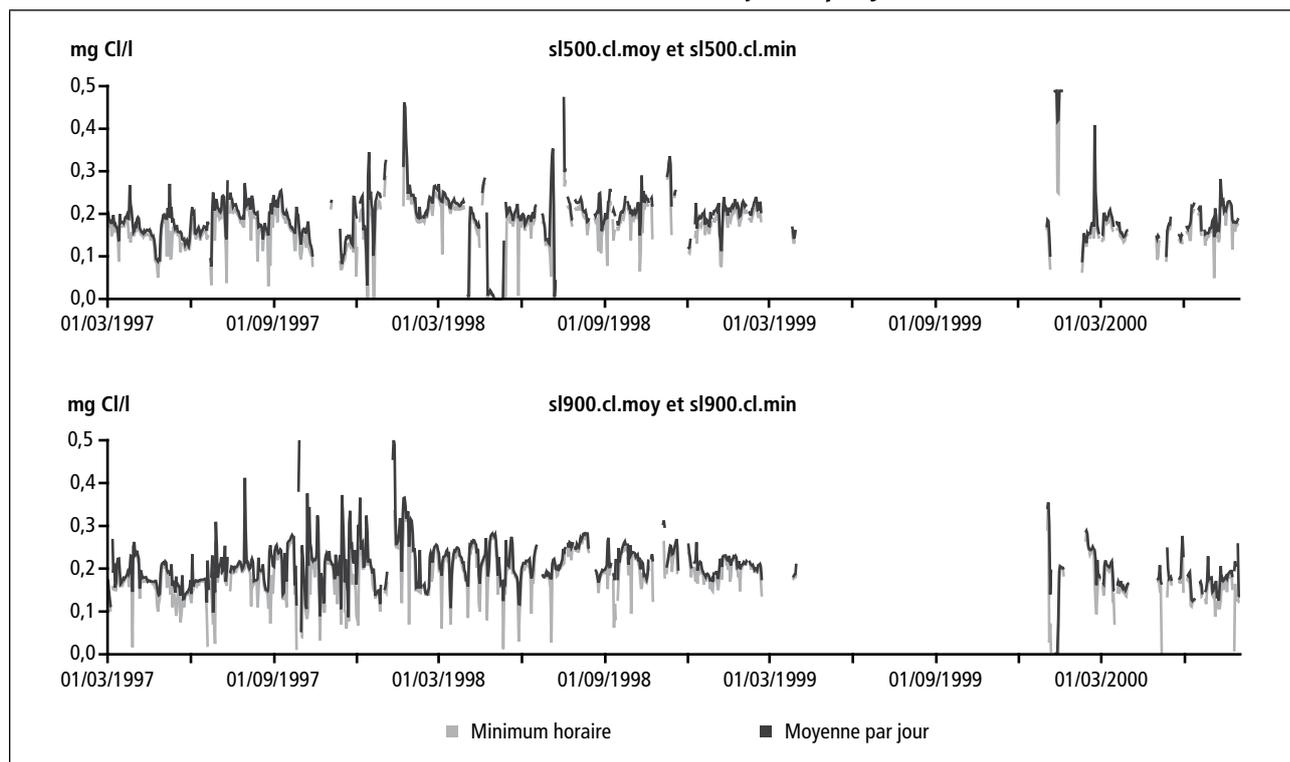
Sources : Météo-France et ville du Havre.

La corrélation maximale entre les turbidités moyennes des deux alimentations de Saint-Laurent (Ø 500 et Ø 900) était seulement de 0,40 (turbidité, moyenne 24h). Ce niveau indique une forte indépendance hydrologique des secteurs de l'aquifère qui alimentent les deux "feeders" (canalisations de transport). Le maximum de corrélation rencontré entre la turbidité mesurée à Radicatel et Saint-Laurent dépassait celle entre les deux alimentations de Saint-Laurent ( $r=0,45$ ; turbidité des eaux brutes à Radicatel et à Saint-Laurent, Ø 500).

Les variations observées dans les concentrations en chlore libre à Harfleur proviennent des changements de la demande en chlore, mais aussi de pannes (figure 10). La consommation de chlore libre est très

variable dans le cas d'une eau d'origine karstique car la pollution organique est elle-même très variable. Elle atteint son paroxysme pendant les crues turbides après les périodes d'épandage de matière organique fertilisantes. Il y a eu 32 journées pour lesquelles il n'y aurait pas eu de chlore pendant au moins une heure dans l'eau du Ø 500 (valeur horaire  $<0,03$  mg Cl/L) et 12 journées consécutives sans chlore (moyenne 24h  $<0,03$  mg Cl/L). La réalité de la panne de chlore de 12 jours en janvier 2000 n'a pu être établie avec certitude. Neuf défauts d'une durée supérieure à une heure ont été mis en évidence sur le Ø 900 mais aucun n'a duré une journée<sup>2</sup>. Les chutes du niveau de chlore libre sous 0,10 mg/L sont en fait plus fréquentes sur le Ø 900 mais de plus longues durées sur le Ø 500.

<sup>2</sup> La chute de concentration en chlore sur le Ø 900 observée du 9 au 12 décembre 2000 (figure 10 et tableau 8) correspond à de l'eau mise en décharge.

**Concentration en chlore libre résiduel à Saint-Laurent (moyenne par jour et minimum horaire)**

Source: ville du Havre.

### 4.3 COVARIABLES ET LAGS SIGNIFICATIFS

Le tableau 9 donne le synoptique des relations entre covariables d'exposition et ventes de médicaments : pour chaque covariable la tendance attendue de la relation et pour chaque test, l'adéquation entre la forme observée et la tendance attendue, et la significativité.

En premier examen, les ventes de médicaments se corrôlaient très significativement à la température de l'air, moins systématiquement aux débits et aux turbidités, peu au chlore libre résiduel et pas aux précipitations. Les sections suivantes montrent qu'un examen de détail et une reformulation des covariables sont nécessaires pour identifier les corrôlations artificielles ou bien pour mettre en évidence certaines relations réelles complexes inapparentes en premier examen.

**Test des modèles. Pour chaque test est indiqué le logarithme de la probabilité (partie entière de  $(-\log(p))$ ) si significatif ( $p < 0,05$ )**

Variable	Données	Lag															Tendance attendue	Tendance majoritairement observée	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			15
temp.b	Toutes	7	6	4	5	5	7	5	3	4	3	3	3	3	4	4	4	↗	↗
	<P98	6	4	5	4	3	5	4	3	3	3	3	3	3	4	4	3	↗	↗
prec.a	Toutes	1	2	2	1	2	1	3	1	1	1	1	1	1				↗	↗
	<P98	1	1															↗	↗
prec.c	Toutes	1	1	2	2					2	1	1	1					↗	↗
	<P98	2	2							1	1	1	1					↗	↗
ra.Q	Toutes	2	5	4	4	6	5	4	2	3	1	2	1	1	1	1	1	↗	↗
	<P98	5	4	3	3	6	5	3	2	1	2	1	1	1	1	1	1	↗	↗
sl.500.Q	Toutes	1	2	2	1	1	2	1	1	2	2	2	2	2	2	1	3	↗	↗
	<P98	3	2	2	1	1	2	1	3	2	3	5	2	2	2	1	3	↗	↗
sl.900.Q	Toutes	6	4	4	3	3	3	2	2	1								↗	↗
	<P98	6	5	4	3	3	3	2	2	2	1							↗	↗
sl.Q	Toutes	5	5	4	3	3	2	2	2	1	1							↗	↗
	<P98	5	5	4	3	4	3	2	2	2	1	1					2	↗	↗
Q	Toutes																		
	<P98		1								4								
ra.br.tu.moy	Toutes						1			1	1	1	3	3	3	1		↗	↗
	<P98										2	1	1	1	1	1		↗	↗
ra.br.tu.max	Toutes							1					4	5	2			↗	↗
	<P98																	↗	↗
ra.tu.EB.moy	Toutes	2	2	2	1	1	3	5	9	8	6	3	4	5	6	5		↗	↗
	<P98	2	3	2	3	3	4	5	7	7	6	4	4	5	5	4		↗	↗
ra.tu.EB.max	Toutes	1	2	2	1	1	2	4	8	8	7	4	3	4	5	5		↗	↗
	<P98	1	3	2	3	3	4	4	6	8	7	4	4	5	5	3		↗	↗
sl900.tu.moy	Toutes	2	3	4	4	3	2	3	5	5	7	6	5	3	5	2		↗	↗
	<P98	2	3	4	4	3	3	6	4	4	5	2	2	1	4	1		↗	↗
sl900.tu.max	Toutes	2	2	3	2	1	2	4	3	6	5	4	3	1	4	2		↗	↗
	<P98	1	2	2	2	1	2	5	3	5	5	2	2	2	3	3		↗	↗
sl500.tu.moy	Toutes	3	5	7	6	4	4	3	7	9	8	5	4	4	4	4		↗	↗
	<P98	3	4	6	5	4	5	5	8	8	7	9	5	5	4	5		↗	↗
sl500.tu.max	Toutes	1	2	4	4	1	2	2	6	3	2	2	5	7	4	2		↗	↗
	<P98	1	1	3	2	1	2	5	3	2	2	2	4	7	5	2		↗	↗
sl500.cl.moy	Toutes	4	4	4	4	2	2	3	3	3	2	1	1	1	1	2		U	U
	<P98	1	2	2	3	3	2	3	3	2	2	1	1	1	1	2		U	U
sl500.cl.min	Toutes	4	5	4	5	6	4	2	3	1	1	1	1	1	2	2		U	U
	<P98	2	3	3	4	6	3	1	2	1	1	1	1	1	2	2		U	U
sl900.cl.moy	Toutes	2	2	1														U	U
	<P98	1	1															U	U
sl900.cl.min	Toutes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		U	U
	<P98	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		U	U

↗ : Tendance décroissante.

↖ : Tendance croissante.

U : Fonction à minimum (en U).

■ : Tendance de la fonction conforme à la tendance majoritairement observée.

■ : Tendance de la fonction plus ou moins conforme à la tendance majoritairement observée.

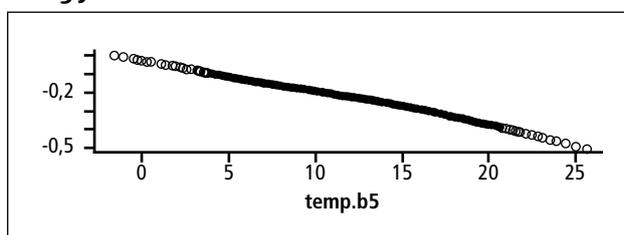
□ : Tendance de la fonction non conforme à la tendance majoritairement observée.

#### 4.4 VENTES DE MÉDICAMENTS VS TEMPÉRATURE DE L'AIR ET PRÉCIPITATIONS

Les ventes de médicaments sont restées très liées à la température de l'air même après contrôle de la saisonnalité. La relation est monotone décroissante, quasi-linéaire (figure 11), très significative et insensible à l'éviction des valeurs fortes quel que soit le lag considéré (figure 12). Si on retient le lag 5 comme latence de référence correspondant à la durée d'incubation moyenne des GEA, les ventes de médicaments augmentent de 12 % pour une variation interquartile de la température (passage de P75=15,8°C à P25=8,1°C), soit une augmentation de 1,6 % par degré perdu sur ce domaine de variation.

| FIGURE 11 |

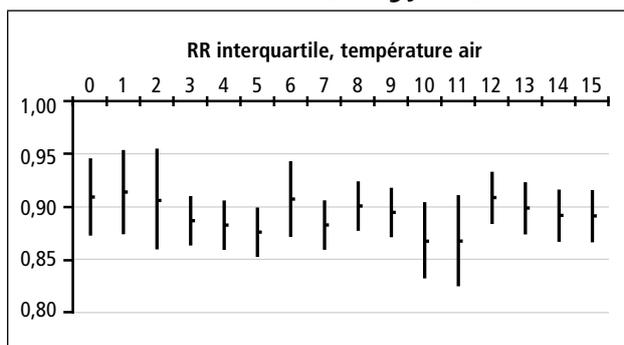
**Fonction de risque entre ventes de médicaments et température de l'air (temp.b) pour une latence de 5 jours**



L'ensemble des données de température disponibles est pris en compte. En ordonnées, le logarithme népérien du risque, en abscisses la température en °C.

| FIGURE 12 |

**Risque relatif des ventes de médicaments pour une variation interquartile de la température de l'air (temp.b : 8,1 à 15,8°C) en fonction de la latence (0 à 15 jours)**



Les précipitations ne contribuaient pas à expliquer les ventes de médicaments.

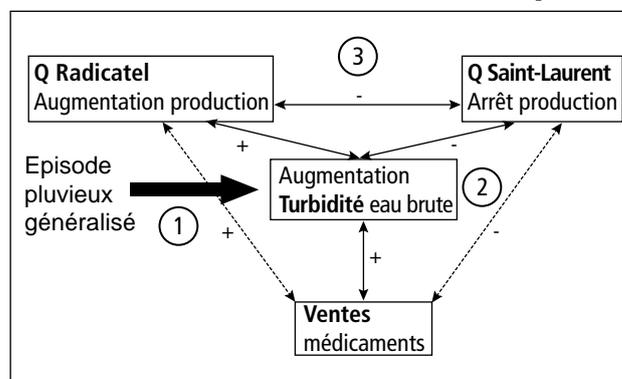
#### 4.5 VENTES DE MÉDICAMENTS VS DÉBITS PRODUITS

La relation entre les ventes médicamenteuses et le débit total Q cumulé sur les deux sites n'était pas significative alors que les relations avec sl.Q et ra.Q étaient significatives et de sens opposés : les ventes de médicaments semblaient croître quand le débit produit augmentait à Radicatel et quand le débit produit diminuait à Saint-Laurent. L'interprétation consistant à dire que l'eau de Radicatel présente plus

de risque que celle de Saint-Laurent ne paraît pas cependant fondée à notre sens. Un effet de confusion est probable dû à la turbidité qui agit à la fois sur l'incidence des GEA et sur les débits, à travers l'action des opérateurs (figure 13). En effet, les deux ressources assurent ensemble l'alimentation en eau de la ville basse du Havre. La stratégie d'exploitation consiste à compléter le débit naturel mais variable de Saint-Laurent (15 000-35 000 m<sup>3</sup>/jour) par la production de Radicatel, dont l'exploitation est plus coûteuse (exhaure des forages, relèvement et transport de l'eau produite) :  $Q_{tot} \approx Q_{ra} + Q_{sl}$  (figure 7). Aux objectifs économiques toujours actuels, s'ajoutaient pendant la période d'étude des contraintes de qualité. Quand la turbidité excédait 1 NTU à Saint-Laurent, l'eau produite était jugée à risque et rejetée en rivière. La ressource de Radicatel assurait alors seule le besoin de la ville basse. Or, les crues turbides sont déterminées par des épisodes pluvieux prolongés et les perturbations hivernales sont particulièrement propices à leur survenue à l'échelle de la région. Au cours de la montée en crue, la turbidité à Radicatel et à Saint-Laurent étant liées par ces circonstances météorologiques communes, l'arrêt de la production à Saint-Laurent et la compensation de ce manque par une augmentation de la production à Radicatel se produisaient le plus souvent dans un contexte de crue turbide généralisée qu'on peut supposer associé à un excès de risque infectieux d'origine fécale. Ainsi, dans ce contexte, les règles d'exploitation créaient un lien statistique positif non causal (effet de confusion) entre le débit à Radicatel et les ventes de médicament. Dans ces conditions les indicateurs de débit ont été exclus de la formulation ultérieure des modèles.

| FIGURE 13 |

**Schéma des relations entre variables montrant l'effet de confusion entre les ventes de médicaments et les débits Q**



Les numéros suivent la chronologie des événements. Les signes + et - indiquent la présence d'une corrélation positive et négative, respectivement. En pointillés, corrélations non causales engendrées par effet de confusion.

#### 4.6 VENTES DE MÉDICAMENTS VS TENEURS RÉSIDUELLES DE CHLORE À SAINT-LAURENT

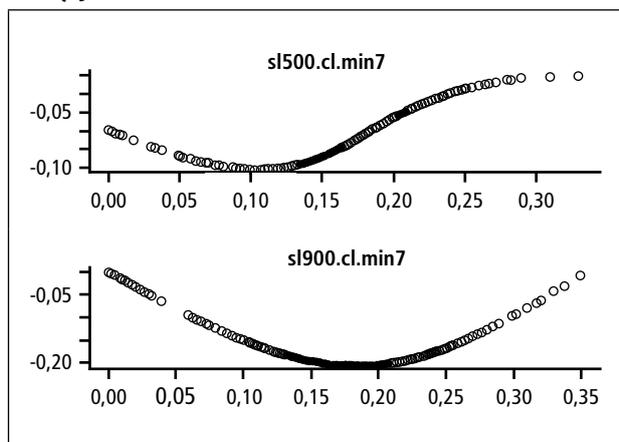
La relation entre les ventes de médicaments et le résiduel de chlore à Saint-Laurent est plus significative et plausible si on considère le minimum horaire plutôt que la moyenne 24h. Elle présente un minimum autour de [Clmin]=0,10-0,15 mg/L (figure 14). La relation est plausible (décroissante) entre 0 et 0,1 mg/L. *A contrario*, il n'existe pas d'argument épidémiologique pour étayer la plausibilité de la branche ascendante de la fonction de risque au-delà de 0,15 mg/L. La relation est à la fois plus plausible et plus significative pour le Ø900.

Le test séparé des branches descendantes et des branches ascendantes a été entrepris. Pour cela, une variable binaire "Clmin>0,11" égale à zéro en deçà d'un seuil de 0,11 Cl/L et à 1 au delà a été créée puis introduite dans le modèle sous la forme d'une interaction avec le minimum horaire en chlore. La linéarité a été imposée aux fonctions de risque associées aux deux états de la variable binaire.

Les risques relatifs par lag (figure 15) correspondant au scénario d'une chute de chlore de 0,11 (soit une absence de chlore horaire si "Clmin>0,11"=0) confirment la vraisemblance de l'effet du chlore sur le Ø900. L'effet protecteur du chlore apparaît dans le domaine des valeurs faibles et pour des décalages allant jusqu'à 10 jours. Il n'y a pas d'effet protecteur supplémentaire au-delà de 0,11 mg/L. Les résultats concernant le Ø500 sont moins clairs. Dans le domaine des faibles teneurs (Clmin<0,11), l'effet adverse des chutes de chlore n'est pas significatif et un effet protecteur apparaît même aux lags 13-14. Un effet adverse apparent peu significatif émerge aux plus fortes teneurs.

| FIGURE 14 |

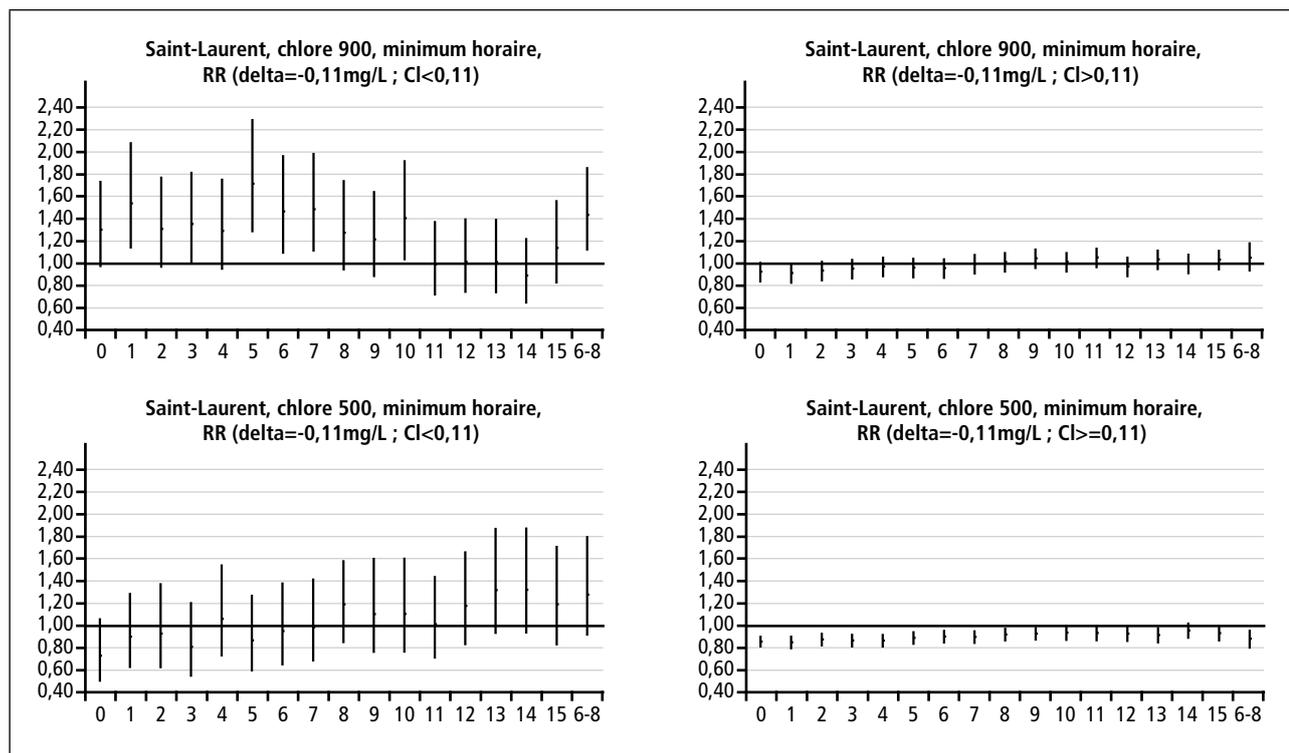
**Fonction de réponse des ventes de médicaments au résiduel de chlore à Saint-Laurent Ø 500 et Ø 900 (minimum horaire) pour une latence de 7 jours**



En ordonnées, le logarithme népérien du risque, en abscisses la teneur horaire minimale en chlore libre (mg Cl/L).

| FIGURE 15 |

**Risques relatifs des ventes de médicaments associés à une chute de 0,11 mg/L du résiduel de chlore à Saint-Laurent (minimum horaire) pour des latences de 0 à 15 jours**



Les RR liés à une chute horaire de 0,11 mg/L (soit, si "Clmin>0,11"=0, une absence de chlore pendant au moins une heure) sur la fenêtre lag 6-8 se stabilisent, par rapport au calcul par lag. L'excès de risque associé à des pannes de chlore est de 44 % et 27 % pour le Ø900

et le Ø500, respectivement (tableau 10). L'interprétation des risques (cf. Discussion) dépend du contexte hydraulique qui diffère sensiblement entre les deux feeders.

**Risques relatifs liés à une chute de 0,11 mg/L du minimum horaire sur la fenêtre j-6 à j-8, soit, si  $CI \leq 0,11$ , à une panne de chlore pendant au moins une heure**

	Interaction	RR	RR IC 95 -	RR IC 95 +	N
Saint-Laurent Ø 900	$CI \leq 0,11$	1,44	1,11	1,85	132
	$CI \leq 0,11$	1,06	0,95	1,18	598
Saint-Laurent Ø 500	$CI \leq 0,11$	1,27	0,90	1,78	98
	$CI \leq 0,11$	0,88	0,81	0,96	533

**4.7 VENTES DE MÉDICAMENTS VS TURBIDITÉ À SAINT-LAURENT**

Les ventes de médicaments sont corrélées aux turbidités à Saint-Laurent suivant une relation plausible, *i.e.* globalement croissante. Le maximum horaire n'explique pas mieux les ventes médicamenteuses que la moyenne 24h, qui est donc la seule formulation de la turbidité retenue dans les essais ultérieurs.

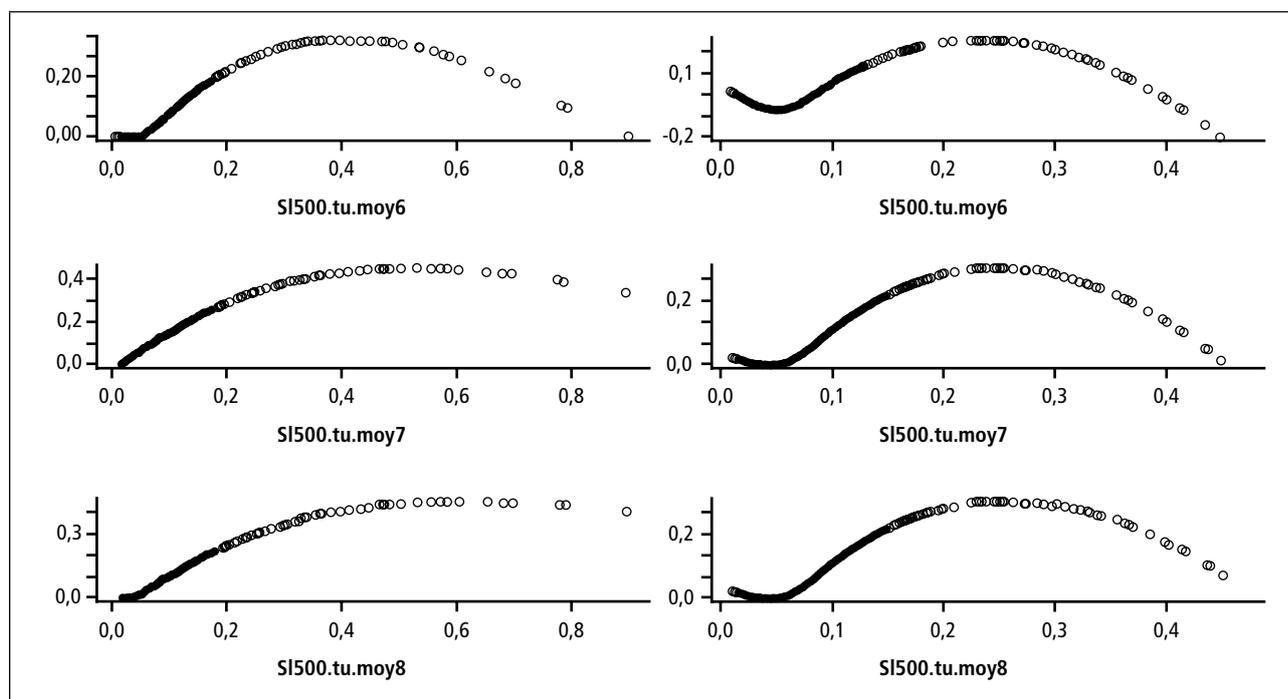
La forme des relations obtenues (figures 16 et 17) est croissante aux valeurs de turbidité modérées (<0,3-0,5 NTU). Elle devient plus instable au-delà, plus sensible aux valeurs extrêmes avec globalement une tendance à plafonner.

La relation entre la turbidité au Ø500 et les ventes médicamenteuses est significative quel que soit le lag entre 0 et 15. Le risque associé au scénario d'une variation interquartile de la turbidité croît en fonction du décalage pour passer de 1,1 aux lags 0-2, puis 1,15 aux lags 3-10 et enfin 1,22 aux lags 11-15.

La relation entre la turbidité au Ø900 et les ventes médicamenteuses est significative quel que soit le lag entre 0 et 15. Le risque associé au scénario d'une variation interquartile de la turbidité reste cependant inférieur à celui observé sur le Ø500. Il atteint son maximum 1,1 entre les lags 6 et 10.

| FIGURE 16 |

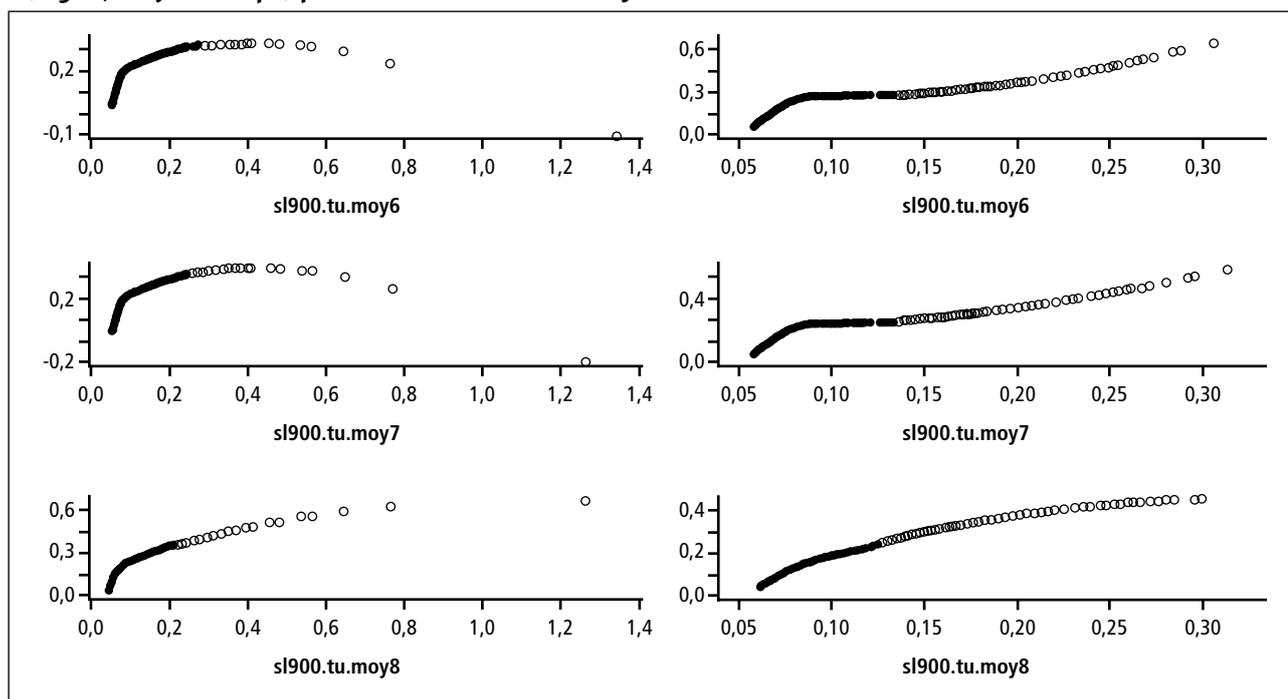
**Fonction de réponse des ventes de médicaments à la turbidité de l'eau produite à Saint-Laurent (Ø 500, moyenne 24h) pour des latences de 6 à 8 jours**



L'ensemble des données de turbidité disponibles est pris en compte dans les graphiques de gauche et seulement les valeurs inférieures au p98 dans les graphiques de droite. En ordonnées, le logarithme népérien du risque, en abscisses la turbidité en NTU.

| FIGURE 17 |

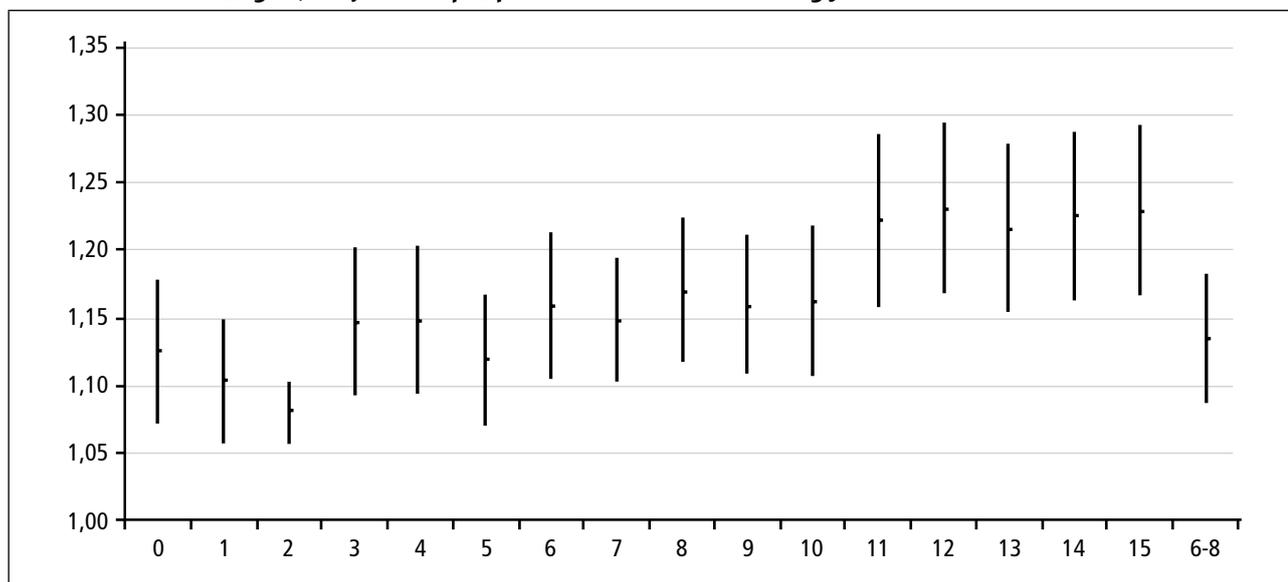
**Fonction de réponse des ventes de médicaments à la turbidité de l'eau produite à Saint-Laurent (Φ 900, moyenne 24 h) pour des latences de 6 à 8 jours**



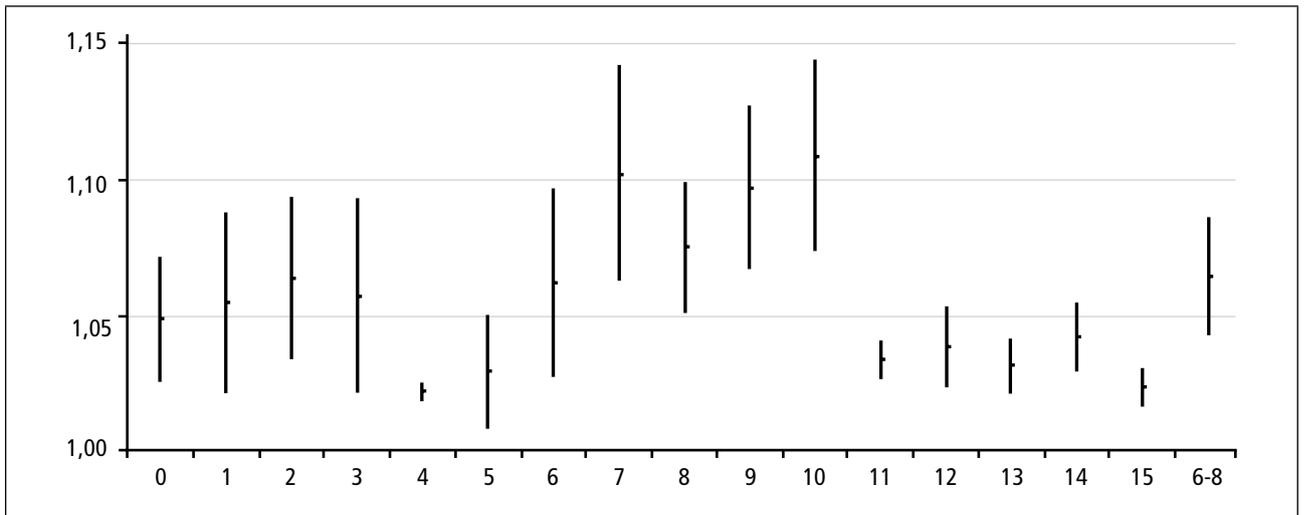
L'ensemble des données de turbidité disponibles est pris en compte dans les graphiques de gauche, et seulement les valeurs inférieures au p98 dans les graphiques de droite. En ordonnées, le logarithme népérien du risque, en abscisses la turbidité en NTU.

| FIGURE 18 |

**Risque relatif interquartile des ventes de médicaments en fonction de la turbidité de l'eau à Saint-Laurent (Φ 500, moyenne 24 h) pour des latences de 0 à 15 jours**



**Risque relatif interquartile des ventes de médicaments en fonction de la turbidité de l'eau à Saint-Laurent (Ø 900, moyenne 24h) pour des latences de 0 à 15 jours**

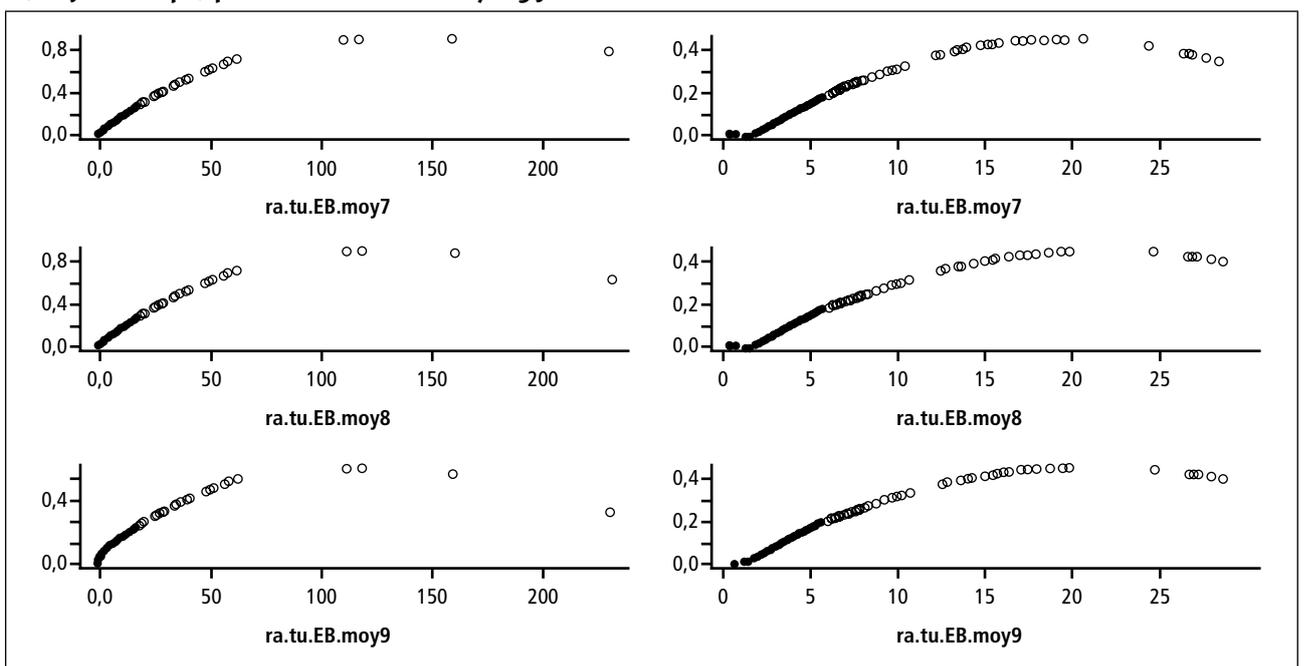


Les excès de risque relatif interquartile des ventes de médicaments en fonction de la turbidité moyenne entre J-6 et j-8 s'établissent à 13 % (IC95 % = [9 % ; 18 %]) pour le Ø 500 et 7 % (IC95 % = [5 % ; 9 %]) pour le Ø 900 pour des augmentations interquartiles de turbidité, soit 0,055 et 0,037 NTU, respectivement.

**4.8 VENTES DE MÉDICAMENTS VS TURBIDITÉ À RADICATEL**

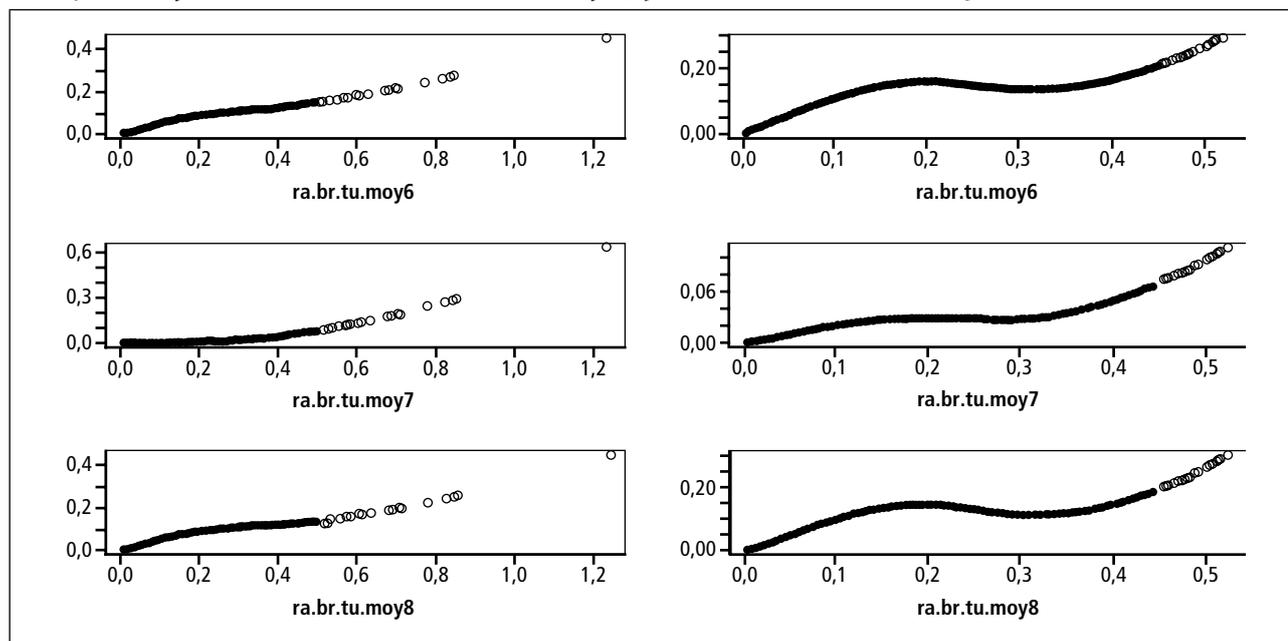
La relation entre la turbidité de l'eau brute et les ventes de médicaments est monotone croissante et significative quel que soit le lag considéré entre 1 et 15. À l'instar des relations trouvées sur Saint-Laurent, le coefficient tend à plafonner au-delà de 20 NTU (figure 20). Les maxima atteints par les coefficients correspondent aux lags 7-8. La relation entre la turbidité de l'eau traitée et les ventes de médicaments est monotone croissante (figure 21) et faiblement significative entre les lags 6 et 10. Elle est instable (lag 7 vs lag 8) et comporte un plateau entre 0,2 et 0,3 NTU.

**Fonction de réponse des ventes de médicaments à la turbidité de l'eau brute à Radicatel (moyenne 24 h) pour des latences de 7 à 9 jours**



L'ensemble des données de turbidité disponibles est pris en compte dans les graphiques de gauche, et seulement les valeurs inférieures à p98 dans les graphiques de droite. En ordonnées, le logarithme népérien du risque, en abscisses la turbidité en NTU.

### Fonction de réponse des ventes de médicaments à la turbidité de l'eau traitée de Radicatel (moyenne 24h mesurée au réservoir de la Brèque) pour des latences de 6 à 8 jours



L'ensemble des données de turbidité disponibles est pris en compte dans les graphiques de gauche, et seulement les valeurs inférieures au p98 dans les graphiques de droite. En ordonnées, le logarithme népérien du risque, en abscisses la turbidité en NTU.

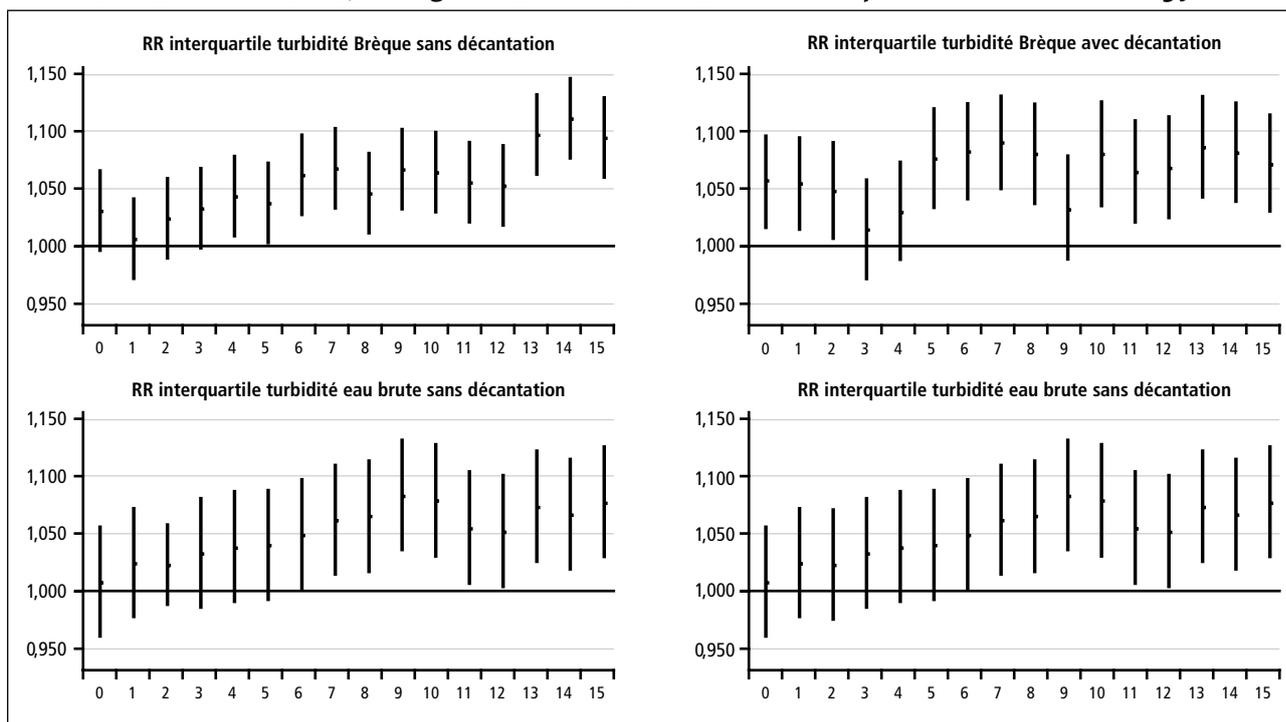
La qualité et l'interprétation sanitaires de la turbidité de l'eau brute et de l'eau traitée de Radicatel varient en fonction du traitement actif (filtration sur sable vs coagulation/floculation/décantation/filtration sur sable). L'introduction d'une interaction entre la turbidité et la présence de décantation (variable booléenne *dec*) est significative ( $p < 10^{-3}$ ) et précise le risque. La distribution des turbidités en présence

ou en l'absence de décantation est donnée en tableau 8 et les risques associés aux variations interquartiles en tableau 11 et en figure 22. Les risques associés à des variations interquartiles de la turbidité de l'eau traitée sont de l'ordre de 1,05 à partir du lag 6 et 1,10 sur les lags 13-15. Les RR associés à une variation interquartile de la turbidité de l'eau brute en présence de la décantation sont faibles (1,02).

### Risque relatif interquartile des ventes de médicaments en fonction de la turbidité à Radicatel (moyenne 24h) pour des latences de 7 et 8 jours, respectivement

	Latence	RR	RR IC95 -	RR IC 95 +	N
Eau brute sans décantation	8	1,07	1,02	1,12	873
Eau brute avec décantation	8	1,02	1,01	1,03	376
Eau traitée sans décantation	7	1,07	1,03	1,11	873
Eau traitée avec décantation	7	1,09	1,05	1,14	376

**Risque relatif interquartile des ventes de médicaments en fonction de la turbidité (moyenne 24h), de l'eau brute (haut) et traitée (bas), sans (gauche) et avec (droite) décantation pour des latences de 0 à 15 jours**



La distribution de la turbidité moyenne sur 3 jours est donnée en tableau 12. Les RR associés à des variations interquartiles de la turbidité moyenne sur 3 jours (tableau 13) sont calculés sur les lags 6-8 pour la turbidité de l'eau traitée et sur les lags 7-9 pour l'eau brute, pour tenir compte du temps de transport entre les 2 points de mesure.

Les RR obtenus ne changent guère par rapport aux RR calculés sur 1 lag en ce qui concerne l'eau brute mais évoluent sensiblement en ce qui concerne l'eau traitée, avec notamment un excès de risque de 30 % pour une variation interquartile de la turbidité en présence de décantation (soit 0,09 à 0,21 NTU).

| TABLEAU 12 |

**Distribution de la turbidité de l'eau brute et de l'eau traitée à Radicatel (moyenne sur 3 jours)**

Variable	Décantation	Min	P2	P10	P25	P50	Moy	P75	P90	P98	Max	NA (%)	Compte
ra.tu.EB.moy	Non	0,46	0,55	0,63	0,84	1,23	1,56	1,88	2,61	4,05	14,8	29,1	873
ra.tu.EB.moy	Oui	0,54	0,58	0,79	1,68	2,69	5,34	4,21	7,38	34,7	117	40,4	376
ra.br.tu.moy	Non	0,026	0,065	0,11	0,19	0,23	0,23	0,28	0,35	0,42	0,46	21	872
ra.br.tu.moy	Oui	0,007	0,020	0,034	0,090	0,12	0,15	0,21	0,31	0,39	0,67	27	376

| TABLEAU 13 |

**Risque relatif associé à une variation interquartile de la turbidité de l'eau brute et de l'eau traitée à Radicatel au lags 7-9 et 6-8, respectivement**

Variable	Lags	Décantation	RR	IC-	IC+
ra.tu.EB.moy	7-9	Non	1,10	1,03	1,17
ra.tu.EB.moy	7-9	Oui	1,02	1,01	1,02
ra.br.tu.moy	6-8	Non	1,03	0,99	1,07
ra.br.tu.moy	6-8	Oui	1,29	1,17	1,43

## 4.9 MODÈLE MULTI-EXPOSITION

Par modèle multi-exposition, nous entendons le modèle incorporant l'ensemble des 5 covariables d'exposition significatives et significantes : teneurs en chlore libre résiduel à Saint-Laurent et turbidités des eaux traitées. La turbidité de l'eau brute à Radicatel n'est pas prise en considération.

Le nombre important de données manquantes a limité la portée de cette modélisation multi-exposition. Il correspond au cumul de l'ensemble des données manquantes de chaque covariable d'exposition. De ce fait, seulement 550 jours sur 1 249 sont utilisables, soit 44 % des données ou l'équivalent de 1,5 ans, durée insuffisante pour une évaluation robuste des RR. La proportion de données manquantes est beaucoup plus importante dans la seconde moitié de l'étude que dans la première (82 % vs 32 %). Compte tenu de la faible contribution du Ø500 et de la forte contribution du Ø900 au débit distribué en ville basse en fin de la période d'étude et inversement (figure 7), les données manquantes affectent plutôt la qualité d'ajustement du risque lié à la turbidité sur le Ø900.

Cette déletion entraîne aussi des différences importantes des domaines de variation interquartiles des covariables d'exposition entre d'une part, le jeu de données utilisé pour les modèles monovariés, et d'autre part le jeu utilisé pour le modèle multi-exposition. Cela limite la possibilité de comparer les RR interquartiles liés à la turbidité à Radicatel.

Dans la mesure où les données sont insuffisantes pour aboutir à un modèle robuste, l'approche multivariée doit être considérée comme une étude de sensibilité. L'ensemble des relations significatives en mono-exposition restent significatives en multi-exposition et de même sens (tableaux 14 et 15 et figures 23 et 24). L'absence de clarté dans l'effet des chutes de chlore sur le Ø500 persiste aussi. Contrairement au cas de la température et du chlore, l'effet de la turbidité varie sensiblement entre les 2 approches avec un renforcement du risque pour la turbidité de l'eau traitée à Radicatel quand la décantation est en place et une diminution très sensible du risque associé à la turbidité sur le Ø500. Les termes autorégressifs ont été testés. Un seul est significatif au lag 1 (AR(1)=0,15). Son introduction dans le modèle ne modifie pas les risques.

| TABLEAU 14 |

### Augmentation (%) du nombre de boîtes de médicaments vendues pour une variation interquartile de la covariable d'exposition (chlore : chute de 0,11 mg/L) c'est-à-dire excès de risque relatif interquartile : modèle multi-exposition

Variable (lags, interaction)	N	P25	P75	ERR en %	ERR IC95 - (%)	ERR IC 95 + (%)
Température air (5)	550	8,000	16,000	-9,3	-13,6	-4,8
Turbidité Brèque (7, déc-)	411	0,139	0,266	9,2	3,4	15,2
Turbidité Brèque (7, déc+)	139	0,036	0,210	21,2	1,8	44,3
Turbidité Saint-Laurent 900 (6-8)	550	0,078	0,112	3,1	0,7	5,6
Turbidité Saint-Laurent 500 (6-8)	550	0,050	0,101	0,9	0,4	1,5
Chlore Saint-Laurent 900 (6-8, Cl<0,11)	102			36,2	53,5	12,5
Chlore Saint-Laurent 900 (6-8, Cl>0,11)	448			0,8	13,5	-13,7
Chlore Saint-Laurent 500 (6-8, Cl<0,11)	84			11,6	38,3	-26,6
Chlore Saint-Laurent 500 (6-8, Cl>0,11)	466			-13,5	-1,2	-27,2

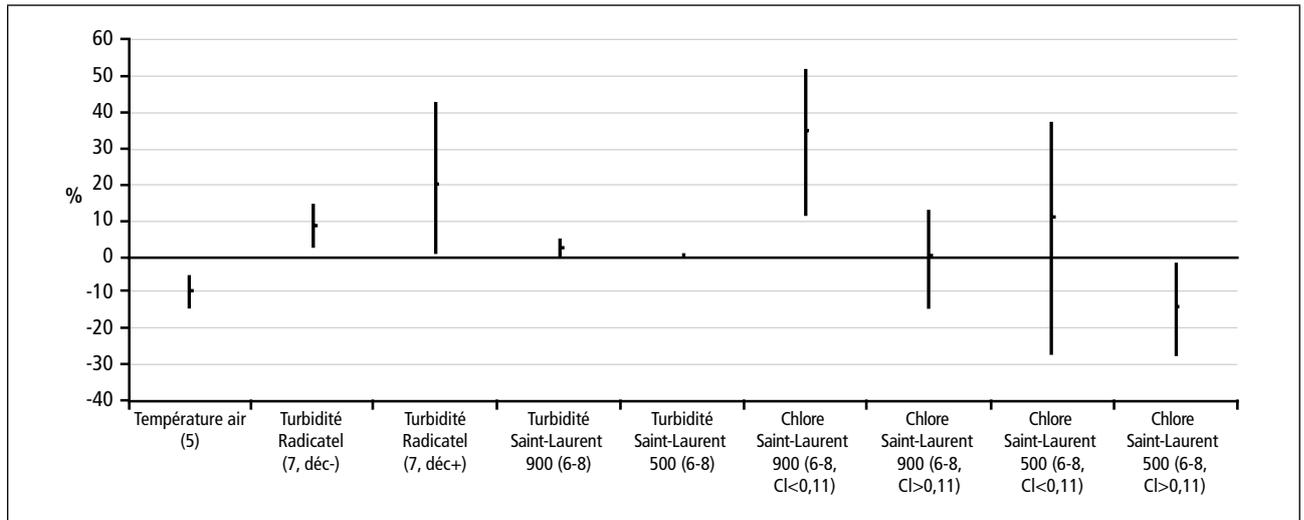
| TABLEAU 15 |

### Augmentation (%) du nombre de boîtes de médicaments vendues pour une variation interquartile de la covariable d'exposition (chlore : chute de 0,11 mg/L) c'est-à-dire excès de risque relatif interquartile : modèle mono-exposition

Variable (lags, interaction)	N	P25	P75	ERR en %	ERR IC95 - (%)	ERR IC 95 + (%)
Température air (5)	1 249	8,100	15,800	-12,4	-14,6	-10,1
Turbidité Brèque (7, déc-)	619	0,232	0,358	6,9	3,0	10,8
Turbidité Brèque (7, déc+)	224	0,090	0,155	9,4	5,2	13,7
Turbidité Saint-Laurent 900 (6-8)	1 005	0,078	0,115	6,8	4,8	8,9
Turbidité Saint-Laurent 500 (6-8)	984	0,054	0,109	13,4	8,9	18,1
Chlore Saint-Laurent 900 (6-8, Cl<0,11)	98			32,4	47,4	13,2
Chlore Saint-Laurent 900 (6-8, Cl>0,11)	533			1,8	11,9	-9,4
Chlore Saint-Laurent 500 (6-8, Cl<0,11)	132			20,7	44,7	-13,7
Chlore Saint-Laurent 500 (6-8, Cl>0,11)	598			-23,1	-13,3	-33,9

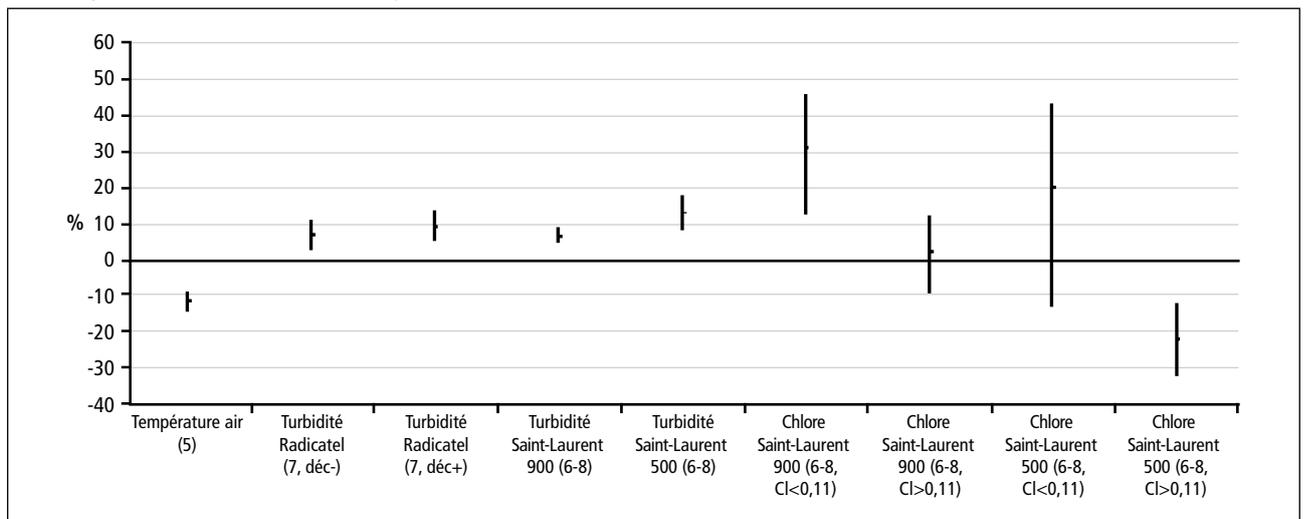
| FIGURE 23 |

**Augmentation (%) du nombre de boîtes de médicaments vendues pour une variation interquartile de la covariable d'exposition (chlore : chute de 0,11 mg/L) c'est-à-dire excès excès de risque relatif interquartile : modèle multi-exposition**



| FIGURE 24 |

**Augmentation (%) du nombre de boîtes de médicaments vendues pour une variation interquartile de la covariable d'exposition (chlore : chute de 0,11 mg/L) c'est-à-dire excès de risque relatif interquartile : modèle mono-exposition**



## 5. Discussion

La discussion porte successivement sur la correspondance entre ventes de médicaments, nombre de cas de GEA médicalisés et nombre de cas cliniques ; sur la fiabilité et la plausibilité microbiologique des risques observés ; puis confronte les résultats et les méthodes des deux études temporelles menées au Havre. Enfin est discutée la portée des risques observés localement dans la perspective d'une surveillance nationale.

### 5.1 CORRESPONDANCE ENTRE LES VENTES DE MÉDICAMENTS ET LE NOMBRE DE CAS DE GEA

Préciser la correspondance entre les ventes de médicaments et le nombre des cas cliniques de GEA ne conditionne pas l'interprétation des risques mis en évidence dans cette étude car il s'agit de risques relatifs de ventes de médicaments. La question se pose cependant de l'homogénéité du ratio ventes/cas dans le temps.

Un cas clinique de GEA d'origine supposée infectieuse est défini par la présence de vomissements ou de diarrhée (3 selles ou plus en 24h), ne pouvant être rattachés à une pathologie chronique (cancer de l'intestin, dyspepsie, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, mucoviscidose, maladie coeliaque) ou à des facteurs non infectieux (indigestion, absorption d'alcool, de drogues ou de certains médicaments, grossesse...) [7]. Une étude de cohorte réalisée pendant 18 mois dans les Alpes françaises [20] indique des taux d'incidence annuels des "épisodes diarrhéiques" de l'ordre de 4 cas pour 10 personnes. Parmi les cas cliniques, la proportion qui consulte est mal connue car elle varie suivant l'étiologie et la population, et n'a pas été l'objet d'études systématiques en France. Elle a varié entre 25 et 50 % lors d'épidémies [8] mais a été inférieure à 10 % dans le cas d'un tableau clinique bénin, mettant probablement en cause un norovirus (InVS, épidémie du Pont-de-l'Arc, 2008, données non publiées). Hors épidémie, elle s'est établie à 31 % pour l'étude Alpine de cohorte [20]. 25 % est l'hypothèse retenue par l'InVS pour

dimensionner son échantillonnage français dans le cadre une étude multicentrique européenne en cours.

On estime qu'en France, la quasi-totalité des cas médicalisés se fait délivrer au moins un médicament indiqué dans le traitement des GEA. Les ventes de médicaments constituent donc un indicateur très sensible des GEA médicalisées, mais reste un indicateur moyennement sensible des cas cliniques. Les "ventes conseil", c'est-à-dire des ventes hors prescription médicale, représentent 10 à 30 % des GEA cliniques vus par le pharmacien [21]. Dans cette étude, la prise en compte des ventes conseil a été partielle (3 pharmacies sur 5). Contrairement au cas des pays dépourvus de couverture d'assurance maladie généralisée comme les USA, l'intérêt épidémiologique des ventes conseil reste modéré en France.

Les médicaments retenus dans l'étude sont utilisés pour le traitement des GEA mais aussi pour le traitement de gastro-entérites chroniques, d'origine médicamenteuse ou dans le cadre de délivrance à caractère préventif. Ils peuvent aussi être délivrés dans le traitement d'autres pathologies. Par exemple, les adsorbants servent aussi à traiter l'acidité gastrique. Globalement, parmi les médicaments prescrits et délivrés, 40 % sont vendus pour le traitement des GEA supposées d'origine infectieuse [22]. La proportion peut s'élever à 60 % pendant l'épidémie virale hivernale (tableau 16). Compte tenu (i) des ventes de médicaments prescrits pour le traitement d'autres pathologies et (ii) des ventes conseil non comptabilisées, on estime que 3,3 boîtes des médicaments décomptés dans le cadre de la présente étude correspondent en moyenne à un cas de GEA vu par le pharmacien (tableau 16). Une autre estimation faite sur 1 482 patients en Haute Normandie recrutés en 1999 et 2006 indique une correspondance de 4,1 boîtes par cas vu par le pharmacien [23]. En conclusion, on peut estimer qu'une boîte de médicament cible vendue correspond en moyenne à environ un cas clinique, avec des variations importantes [0,5 ; 2] suivant le contexte épidémiologique. Ce ratio tend à diminuer en situation d'incidence élevée, notamment pendant l'épidémie virale hivernale, et à augmenter au printemps et en été [23].

| TABLEAU 16 |

**Répartition des clients achetant au moins un médicament cible (tableau 7) et répartition des médicaments cibles achetés selon qu'ils correspondent ou non (non cas) à un cas de GEA, enquête en officine hiver 2000 [21]**

	Nombre de clients (a)	%	%	Nombre de boîtes vendues (b)	%	%	b/a
Cas médicalisés	50	91		116	96		2,32
Cas conseil	5	9		5	4		1,00
Total cas	55	100	60	121	100	67	2,20
Non cas médicalisés	31	86		51	86		1,65
Non cas conseil	5	14		8	14		1,60
Total non cas	36	100	40	59	100	33	1,64
<b>Total</b>	<b>91</b>		<b>100</b>	<b>180</b>		<b>100</b>	<b>1,98</b>

En supposant que l'importance numérique de la clientèle des cinq pharmacies incluses soit représentative de la moyenne des pharmacies de la ville basse, on peut estimer qu'une boîte comptabilisée dans ces cinq pharmacies correspond à environ 2 cas médicalisés et 10 cas cliniques en ville basse.

## 5.2 FIABILITÉ DES RISQUES OBSERVÉS

Les intervalles de confiance à 95% proposés pour encadrer les valeurs de risque prennent en compte des fluctuations aléatoires de l'échantillonnage. Les erreurs de mesure sur la morbidité, l'exposition ou des tiers facteurs (tendance, jours fériés, jours de la semaine, température) sont cependant susceptibles de biaiser l'estimation des risques. Cette section passe en revue les sources potentielles de biais, c'est-à-dire les erreurs de mesure, les effets de confusion et la sélection (en partie) *a posteriori* des variables d'exposition et des lags. L'évaluation des biais reste qualitative car les données manquent pour quantifier leur effet.

Selon leur nature, les erreurs de mesures peuvent biaiser l'estimation des risques ou affecter leur précision [24;25]. La possibilité de biais dépend de la nature de l'erreur (classique vs Berkson) et de son caractère différentiel ou non. Une erreur de classement est dite différentielle quand sa probabilité de survenue n'est pas indépendante du niveau des autres variables incluses dans le modèle ou des erreurs de mesures commises sur ces variables. On distingue d'autre part les erreurs classiques et les erreurs de Berkson. Les erreurs classiques sur l'exposition correspondent à la situation où les mesures Z tendent en espérance vers l'exposition X de l'individu  $E(Z|X)=X$ . À l'opposé, les erreurs de Berkson correspondent à la situation où l'exposition réelle des individus tend en espérance vers la mesure  $E(X|Z)=Z$ . En pratique, les erreurs produites possèdent une composante classique et une composante de Berkson. On montre que l'erreur de Berkson augmente la variance du risque mais ne le biaise pas. Les erreurs classiques non différentielles produisent une sous-estimation des risques tandis que les erreurs classiques différentielles peuvent

entraîner une sous-estimation ou une surestimation des risques, voire engendrer une corrélation artificielle. On recherche particulièrement les erreurs classiques différentielles qui sont seules susceptibles de mettre en évidence des risques dénués de réalité. Des simulations opérées sur des séries temporelles montrent cependant que l'erreur sur la mesure de l'exposition doit être importante et hautement corrélée à des tiers facteurs pour conduire à une surestimation des risque [25].

L'identification des sources de biais, est tributaire de la définition des variables. En l'occurrence, les ventes de médicament visent à représenter l'incidence des GEA chez les résidents de ville basse et les données sur l'eau sont des proxys de l'exposition aux agents pathogènes entériques.

Les médicaments utilisés dans le traitement des GEA peuvent servir dans le traitement d'autres pathologies que les GEA. On estime que deux tiers des ventes considérées sont destinées au traitement des GEA (tableau 16). Un tiers des ventes correspond donc à des erreurs de classement. L'erreur n'est pas homogène dans le temps mais est plus faible en hiver car l'incidence des GEA est plus importante, relativement à celle des autres événements entraînant l'achat de médicaments cibles: on estime que le taux d'erreur peut augmenter d'un facteur 2 entre la période de plus forte incidence (hiver) et la période de plus faible incidence des GEA (printemps). L'hiver est par ailleurs une saison propice à la turbidité des eaux brutes et, quand il n'y a pas de clarification, des eaux traitées. Il y a donc une possibilité de biais sur le risque associé à la turbidité. L'erreur étant plus grande sur les faibles valeurs (vente et turbidité au printemps et en été), et en supposant l'absence d'autres tiers facteur corrélé, on peut penser qu'on a une sous estimation du risque sur les faibles valeurs avec la possibilité d'apparition d'un seuil artificiel.

Le biais lié aux achats de médicaments par les non résidents est de même nature que le biais lié aux erreurs de mesures de l'exposition dues aux résidents qui travaillent à l'extérieur de la zone d'étude (*cf. infra*).

| TABLEAU 17 |

### Sources de biais pour le calcul des risques relatifs liés à la turbidité pour les résidents du secteur d'étude

Sources de biais non contrôlées	Situation favorisant l'émergence du biais	Effet sur le risque "turbidité" pour les résidents	
<b>Mesure de l'effet</b>			
Ventes de médicaments non destinées au traitement des GEA	Été (moins spécificité des ventes)	Sous-estimation du risque aux faibles valeurs de turbidité	--
Ventes de médicaments non destinées aux résidents de ville basse	Crues généralisées au niveau régional (communes rurales plus exposées)	Surestimation faible, plus sensible en hiver	+
<b>Mesure de l'exposition</b>			
Exposition non hydrique	Coïncidence des crues turbides hivernales et de l'épidémie virale	Selon contrôle de la saison et conjoncture hivernale	+/-
Exposition hydrique à l'extérieur du secteur d'étude	Crues généralisées au niveau régional (communes rurales plus exposées)	Surestimation faible, plus sensible en hiver	+
Plusieurs ressources en eau ; Répartition des débits variable dans le temps et non contrôlée	Variations ou arrêts de la production à Saint-Laurent	Complexe, potentiellement sensible	++/--
Consommation de l'eau du robinet pour la boisson	Consommation réduite en période de crue	Sous-estimation du risque pour les consommateurs ; neutre/risque chez les résidents	0
Mesure de la turbidité hors assurance qualité	RadicateL, turbidité eau traitée : sous-estimation systématique + aléa selon maintenance Saint-Laurent : non évalué	Composante systématique corrigée pour RadicateL ; sous-estimation résiduelle	- (ra) ++/-- (sl)

Les sources d'erreurs concernant l'affectation de l'exposition sont plus nombreuses (tableau 17). La situation est sensiblement différente des études de pollution atmosphérique pour lesquelles les données fournies par les analyseurs des polluants atmosphériques constituent une mesure passable de l'exposition totale des individus, sachant qu'ils ne peuvent s'empêcher de respirer mais qu'ils passent 90 % du temps en intérieur. Dans le cas de l'eau, on dispose d'une mesure d'indicateurs qui représentent une petite partie de l'exposition totale, de l'ordre de 10 % en moyenne, avec une grande variabilité inter-individuelle puisque les données ne couvrent pas de consommation réelle d'eau du robinet. L'erreur de Berkson est présente dans toute étude écologique puisque l'ensemble des individus exposés se voit attribuer la même exposition, en l'occurrence les mesures de turbidité ou de chlore résiduel. La moyenne des expositions des individus s'écarte cependant des valeurs prises par les proxys d'exposition (erreur classique) parce que :

1. Ces proxys ne représentent que la part hydrique de l'exposition aux agents pathogènes entériques, soit une part minoritaire. La question est alors de savoir si la part non renseignée de l'exposition varie dans le temps, et si oui si elle est correctement contrôlée. On distingue parmi les autres expositions non renseignées les expositions individuelles (contact) ou familiales (toxi-infections alimentaires). Le contrôle de la tendance et de la saisonnalité est particulièrement important car l'épidémie virale hivernale, qui se transmet essentiellement par contact, provoque une forte augmentation de l'incidence des GEA dans une période qui est typiquement favorable au déclenchement de crues turbides. La contamination des aliments par l'eau, très présente dans les pays en voie de développement ou en situation épidémique, peut être écartée ici. Il est difficile d'apprécier le sens de l'effet conjoint de l'erreur de mesure et de la co-saisonnalité "turbidité/épidémie virale" sur l'estimation du risque. On peut s'attendre en moyenne à une sous-estimation du risque ou à une surestimation du risque selon le niveau de contrôle de l'épidémie virale à travers la saisonnalité et la fréquence de la conjonction des crues et des épidémies.
2. Les proxys ne représentent pas la part de l'exposition hydrique contractée à l'extérieur de la ville basse. L'exposition hydrique contractée ailleurs qu'en ville basse concerne d'une part les non résidents (erreur de mesure sur la morbidité), d'autre part les résidents travaillant hors de ville basse (erreurs de mesure sur l'exposition). La grande majorité de l'emploi du bassin d'emploi de l'agglomération havraise se situe en ville basse et en ZI. Les données de Radicatel conservent pour ces personnes leur qualité d'indicateur à l'exposition par l'eau qu'ils soient chez eux ou au travail. Pour les autres, c'est à dire les non résidents et les personnes travaillant en dehors de la ville basse ou de la ZI, l'exposition hydrique est en grande partie déterminée par la qualité de l'eau de la commune de résidence. La qualité de l'eau dans les communes périphériques du Havre est variable mais plutôt inférieure à celle du Havre du fait de l'absence de filtration. Les ressources sont karstiques et la qualité microbiologique des eaux se dégrade en fonction des épisodes pluvieux comme c'est le cas de Radicatel ou de Saint-Laurent. Il y a donc la conjonction d'une sous-estimation de l'exposition hydrique des non résidents et d'une corrélation positive entre l'erreur produite et les variables de turbidité utilisées. Cette coïncidence entraîne une surestimation des risques associés à la turbidité des eaux brutes de

Radicatel et de Saint-Laurent. À décharge, le biais est probablement faible, car s'il était important, on pourrait attendre une meilleure valeur explicative de l'eau brute à Radicatel que de l'eau traitée et une absence d'interaction avec la décantation, le traitement opéré à Radicatel n'ayant pas d'effet sur le risque associé à la consommation d'eau dans les communes périphériques. Or c'est le contraire qui est observé.

La ville basse est alimentée par 3 ressources, si on distingue les 2 feeders de Saint-Laurent. La répartition de l'alimentation entre les 3 ressources a beaucoup varié au cours de la période d'étude (figure 7) mais aucune information précise n'est disponible sur les volumes distribués au jour le jour dans le secteur d'étude, ni sur l'évolution dans le temps de la distribution spatiale des zones d'approvisionnement à l'intérieur de la zone d'étude. Le défaut n'apparaît pas rédhibitoire pour la mise en évidence du risque. Étant donné la variabilité de la qualité des ressources karstiques et du fait de la quasi linéarité de la relation dose/probabilité d'infection, une dégradation de la qualité survenant sur une ressource provoque l'émergence d'un signal épidémiologique équivalent, qu'il soit réparti sur l'ensemble de la population étudiée ou qu'il se concentre sur la partie de la population desservie ce jour là par cette eau. En revanche, l'ignorance de la répartition des ressources en ville basse au jour le jour induit une erreur de mesure variable dans le temps. Cette erreur est par construction différentielle car l'opérateur gère les crues turbides en arrêtant la production à Saint-Laurent. L'effet sur le risque paraît peu prévisible mais il devrait se concentrer sur le coefficient associé à la turbidité à Radicatel en présence de décantation, les phases d'arrêt de Saint-Laurent recoupant largement les phases de mises en route de Radicatel<sup>3</sup>.

3. Il faut aussi prendre en considération le fait que les données d'exposition hydrique se limitent à des proxys de contamination de l'eau et ne comprennent pas sa consommation. Celle-ci est très variable suivant les individus. 46 % des Havrais déclarent s'abstenir de consommer l'eau du robinet pour la boisson ou en boire rarement (source : Codah, [www.agglo-lehavre.fr/](http://www.agglo-lehavre.fr/)). Le goût de l'eau tend à se dégrader en période de crue turbide. Cela peut engendrer une désaffection temporaire de l'eau du robinet au profit de l'eau embouteillée : selon la même source, 73 % des Havrais reprochent à l'eau distribuée un goût de chlore et 19 % remarquent que le goût de chlore se manifeste surtout après de fortes pluies. L'exposition serait donc surestimée en période de crue et le risque associé à la consommation effective de l'eau sous-estimé (mais non le risque associé à la résidence en ville basse).
4. Il existe enfin un risque de biais lié aux erreurs de mesures de la turbidité. Les données du Havre ont été débarrassées des valeurs aberrantes avant modélisation. Les données de turbidité de l'eau brute ont été corrigées des dérives liées aux dépôts sur les optiques des capteurs. 75 % de données par quart d'heure devaient être validées pour le calcul des indicateurs journaliers. La turbidité pose de nombreux problèmes de qualité métrologique. La résolution des mesures est excellente, mais le bruit peut être important durant les crues (eau brute). L'absence d'étalonnages systématiques et consignés ne permet pas de garantir l'absence de biais systématique sur la mesure de la turbidité. Ce biais peut cependant être apprécié par comparaison des données de l'exploitant et des mesures issues du contrôle réglementaire, produites selon la même norme et

<sup>3</sup> La mise en décharge de l'eau à Saint-Laurent (7 % du temps) n'est jamais survenue en dehors de période de décantation à Radicatel. L'eau de Radicatel a été décantée au total 30 % du temps.

sous assurance qualité. La correspondance des données n'a pu être assurée à Saint-Laurent car le Ø900 et le Ø500 ne sont pas différenciés par le contrôle sanitaire. Elle s'est montrée hasardeuse sur l'eau brute de Radicatel du fait de la grande variabilité de la turbidité à l'échelle horaire. La comparaison a pu être menée sur l'eau traitée de Radicatel en dépit de l'éloignement des points de mesure, le contrôle réglementaire s'exerçant à la sortie de l'usine tandis que la sonde était positionnée au réservoir de la Brèque, soit 36 heures à l'aval (24 à 48h selon le débit produit). On a vérifié que chaque mesure de contrôle (N=108) s'inscrivait dans le domaine des valeurs de la sonde obtenues 24 à 48 heures plus tard. Les mesures de la sonde faites en ville correspondent aux deux tiers des mesures de contrôle sanitaires faites sur la même eau 36h auparavant :  $mesure\_sonde(t+36h)=0,67 \times mesure\_contrôle(t)$ ;  $R^2=0,50$ ;  $N=70$  après élimination des valeurs aberrantes ou correspondant à des périodes d'instabilité de la turbidité. Il est improbable que cette baisse apparente de la turbidité provienne de la modification de la charge solide en suspension dans l'eau durant le trajet, mais de la coalescence des colloïdes susceptible de causer une chute réelle de la turbidité [26], et/ou d'un biais de mesure de la sonde. On ne peut donc être formel sur la présence d'un biais, même s'il est probable et potentiellement important.

Les tiers facteurs, qui sont liés à plusieurs variables incluses dans le modèle, sont susceptibles de biaiser l'estimation des risques, voire d'engendrer des risques artificiels. Il y a d'une part les biais de confusion proprement dits, causés par l'absence de prise en compte des variables de confusion ou l'insuffisance de ces variables introduites pour caractériser les facteurs de confusion, et d'autre part les erreurs de mesures des variables de confusion qui peuvent aussi biaiser l'estimation des risques.

Les corrélations entre débits produits et ventes de médicaments relevaient d'un effet de confusion directement lié à la stratégie de production de l'eau, ce qui nous a conduits à disqualifier les débits comme proxys d'exposition. D'autres effets de confusion peuvent provenir du fait que des covariables d'exposition sont directement liées à des interventions humaines pour adaptation au contexte (par exemple fortes pluies), voire pour anticiper sur l'arrivée des crues turbides. Ces covariables sont les débits, avec notamment l'arrêt de la production à Saint-Laurent en cas de turbidité, la turbidité de l'eau traitée, avec la mise en route de la décantation à Radicatel en cas de crue turbide, et le chlore, dont le débit injecté doit constamment être ajusté à la demande en se basant sur la teneur résiduelle mesurée. Deux problèmes potentiels ont été identifiés sur les variables d'exposition :

- température de l'air vs turbidité ou chlore résiduel. La température de l'eau affecte peu la clarification. Une température de l'eau élevée favorise en revanche l'action biocide du chlore. Si l'amplitude thermique de l'air est réduite du fait de la température du climat océanique, la température de l'eau brute, quant à elle, ne varie pratiquement pas à cause de l'effet tampon que procurent la profondeur et la puissance de la Nappe de la craie. À l'émergence, la température de l'eau oscille entre 11 et 12 °C quelle que soit la saison. La température évolue ensuite peu au niveau du traitement et plus sensiblement en distribution (7-24 °C). L'effet des variations de température sur le risque associé au chlore libre est à notre sens négligeable ;
- on peut imaginer une tendance des erreurs de mesures de turbidité ou de chlore à augmenter durant les jours et les heures non travaillés du fait de la réduction du nombre opérateurs. Les données n'indiquent pas d'augmentation systématique des niveaux de chloration durant les week-ends.

La probabilité de biais de confusion s'accroît pour l'ajustement du modèle multi-exposition, même si ses variables d'exposition ont été sélectionnées pour éviter les redondances et les effets de confusion : la turbidité de l'eau brute de Radicatel a ainsi été exclue dans la mesure où la turbidité de l'eau traitée était incluse. Les corrélations entre les turbidités étaient faibles, les corrélations entre teneurs en chlore étaient *a priori* nulles et les corrélations entre turbidité et chlore résiduel étaient faibles, quoique la turbidité s'accompagnât souvent d'une augmentation de la teneur en matière organique susceptible de consommer du chlore. Aux niveaux de turbidité rencontrés en distribution, le problème paraît là encore très limité.

Globalement, il paraît improbable d'obtenir des risques artificiels ou surestimés. Des résultats non statistiquement significatifs poseraient la question de l'imputabilité de cette situation aux erreurs de mesure, tandis que des corrélations significatives suggèrent un risque réel probablement plus élevé (erreurs peu différentielles) et plus significatif (erreur de Berkson).

Si les biais liés aux erreurs de mesure et aux facteurs de confusion semblent limités, il n'en demeure pas moins que les hypothèses concernant le test statistique des risques n'ont pas été formulées *a priori* mais en partie *a posteriori*. La procédure exploratoire a permis de se focaliser sur les variables d'expositions significatives et sur les lags produisant les risques les plus forts. Le critère statistique n'a pas été le seul guide dans ce mouvement. Les connaissances en physiopathologie, en microbiologie et en hydrologie ont permis de fixer *a priori* un domaine de plausibilité. Les lags d'intérêt pour le calcul des risques sont communs aux variables d'exposition et cohérents avec la distribution du temps d'incubation attendue. Pour faible qu'elle soit, cette latitude induit une possibilité de surestimation des risques. Une analyse conjointe de sites (voir section "perspectives"), avec fixation *a priori* des hypothèses sur les covariables et les lags, permettra de mitiger l'effet des biais spécifiques à chaque site préciser la valeur réelle du risque.

### 5.3 PLAUSIBILITÉ BIOLOGIQUE DES RISQUES OBSERVÉS

En l'absence de mention contraire, la discussion se base sur les risques obtenus avec les modèles ne comportant qu'une covariable d'exposition. Les options de calcul ont été conformées à des critères de plausibilité (choix des décalages en rapport direct avec la durée d'incubation). Nous proposons dans les sections qui suivent quelques compléments sur la plausibilité épidémiologique et microbiologique des risques observés.

#### 5.3.1 Interprétation de l'autocorrélation résiduelle des ventes

Les ventes de médicaments utilisés pour le traitement des GEA sont auto corrélées du fait de la contagiosité des infections entériques, de la dispersion des temps d'incubation, de l'autocorrélation des facteurs de risque, mais aussi à cause de la fermeture hebdomadaire des officines. Cette auto-corrélation est réduite par l'introduction des covariables de contrôle (par exemple jours de la semaine contre l'effet des fermetures hebdomadaires ; saisonnalité contre la contagiosité de l'épidémie virale hivernale) et des covariables d'exposition (suppression de l'autocorrélation des ventes due à l'autocorrélation des covariables

d'exposition). La contagiosité, qui est intrinsèque aux pathologies infectieuses, n'est quant à elle contrôlable que par modélisation de l'autocorrélation en tant que telle.

Chaque cas de GEA peut générer un (des) cas secondaire(s) avec une probabilité variable selon l'agent pathogène, la plus forte revenant aux virus [27]. La voie d'exposition peut être le contact direct ou bien indirect par des objets (poignée de porte, clavier, volant de voiture...) ou des aliments incorrectement manipulés. Le ratio de contagiosité "nombre de cas secondaire / nombre de cas primaire", tout comme la distribution des durées d'incubation, ont été renseignés à l'occasion de quelques épidémies et non sur la base d'études en situation endémique [27]. Le ratio varie de 0,2 à 0,7 en population générale et entre 0,3 et 1,4 dans des communautés d'enfants. Le délai entre l'éclosion du cas primaires et celle des cas secondaires se situe usuellement entre 1 et 10 jours (plus probablement 5-7 jours) avec des variations importantes selon l'agent pathogène [28]. L'autocorrélation des ventes de médicaments qui en résulte est partiellement contrôlée par la prise en compte de la tendance et de la saisonnalité. Les effets commerciaux liés aux fermetures hebdomadaires des officines constituent une 2<sup>e</sup> source d'autocorrélation qui s'exprime à plus court terme. L'introduction des jours de la semaine dans le modèle vise à limiter cet effet. Une 3<sup>e</sup> source d'autocorrélation des ventes découle de l'autocorrélation des expositions, par exemple la rémanence de la turbidité lors des crues turbides. Une bonne couverture de l'exposition par ses covariables (modèle multi-exposition) atténue cette composante de l'autocorrélation.

Le modèle multi-exposition admet finalement un seul terme autorégressif significatif égal à 0,15 au lag 1. Cette latence n'évoque pas la contagiosité mais des effets commerciaux. Parmi les études similaires, Schwartz, 1997 [29] et Egorov 2003 [30] et Tinker [31] indiquent l'absence de termes d'autocorrélation significatifs. Ces auteurs ont utilisé des indicateurs de santé dont la dynamique peu influencée par la contingence des activités humaines (visites aux urgences, admissions hospitalières, déclarations de symptômes), ce qui explique l'absence d'autocorrélation à court terme. Pour ce qui concerne la contagiosité, les études temporelles réalisées à cette date manquent de puissance pour mettre en évidence la réplique atténuée de la réponse morbide primaire aux stimuli environnementaux.

### 5.3.2 Existe-t-il un risque associé à une incubation de deux semaines et plus ?

Les décalages étudiés entre la turbidité et la réponse morbide vont de 0 à 15 jours. L'analyse met en évidence des réponses à 6-8 jours mais aussi à 11-15 jours. Les résultats les plus solides montrent que pour le Ø900 (turbidité et chlore libre) la latence est inférieure à 10 jours, tandis que pour Radicatel et le Ø500 de Saint-Laurent la latence s'étale de 5 à 15 jours avec des valeurs de risque par lag sensiblement uniformes sur cette fenêtre. La réponse modale se positionne même à 11-15 jours pour le Ø500 et 13-15 jours pour l'eau traitée à Radicatel en absence de décantation.

Des réponses tardives ont été observées dans des études similaires réalisées dans trois grandes villes : Philadelphie avec 3 secteurs d'exposition totalisant 1,2 million d'habitants [32] et des latences atteignant 15 jours, la métropole d'Atlanta avec 10 réseaux totalisant

4,1 millions d'habitants (14-17 jours) [31] et Vancouver avec 3 réseaux desservant 2 millions d'habitants (12-16, 21-29 jours) [33]. Deux études ne mentionnent pas de lags positifs tardifs : la première étude de Schwartz aussi réalisée à Atlanta [29] et une étude réalisée à Cherepovetz (320 000 habitants) [30] et fondée sur le questionnement auto-administré de 367 personnes pendant 6 mois.

Dans ces études, le décalage entre le stimulus environnemental et la réponse morbide est constitué par la somme du délai de distribution de l'eau à l'aval du point de mesure, du délai d'incubation de la GEA et du délai de recours au soin à partir de l'apparition des signes cliniques. Les eaux transitent généralement une à deux journées dans le réseau avant distribution, mais dans certaines configurations (réseaux étendus, réseau maillé, antennes surdimensionnées), il existe une distribution très étalée des temps de séjour avec des secteurs alimentés par des eaux produites plusieurs semaines auparavant. Le délai de recours au soin dépend de la nature du soin. S'agissant d'achats des médicaments prescrits pour le traitement des GEA en France, le délai depuis l'apparition des signes cliniques se distribue entre le jour même (60 %), le lendemain (18 %) et le surlendemain (7 %) et au delà (15 %) [21]. Les visites aux urgences motivées par une GEA sont aussi vraisemblablement réactives tandis que les admissions à l'hôpital qui sont réservées aux cas sérieux, notamment aux syndromes persistants (de l'ordre de 1 % du total des cas cliniques) sont probablement plus tardives dans le cours de la maladie. La contagiosité ne peut expliquer les réponses tardives car elle touche toutes les voies d'exposition et se traduirait donc, le cas échéant, par de l'autocorrélation.

Dans le cas des études précitées les latences tardives observées pourraient être en partie imputable à temps de séjour dans le réseau (grandes villes comme Atlanta [31] Vancouver [33] ou Philadelphie [29;32] et dans certains cas à l'indicateur de morbidité quand il s'agit d'admissions hospitalières [29], Aramini. En ce qui concerne le Havre, ni le temps de transit de l'eau, ni le délai d'achat de médicaments ne peuvent expliquer les latences observées.

Même en tenant compte des délais de transit de l'eau et des délais de recours au soin, les latences observées dans notre étude comme dans la majorité des études temporelles, ne s'accordent pas des temps d'incubation indiqués dans la littérature. Les délais d'apparition des signes cliniques sont limités à 3 jours pour les GEA virales, 10 jours pour les GEA bactériennes, 12 jours pour *Cryptosporidium* sp. Avec une durée d'incubation maximale de 25 jours, *Giardia lamblia* constitue l'exception. Les étiologies parasitaires sont présentes dans le cas du Havre étant donné la densité d'occupation bovine des bassins d'alimentation des sources et la vulnérabilité des aquifères ; elles ne représenteraient cependant qu'environ 10 % des GEA endémiques comme le suggèrent les données obtenues sur des eaux produites à partir d'eau de surface [11] et il paraît peu probable qu'une réponse spécifique émerge à 11-15 jours. L'hypothèse d'une durée d'incubation qui varierait en fonction inverse de la dose ingérée pourrait expliquer ces réponses tardives car les doses ingérées par consommation d'eau sont faibles en situation de routine. Il n'existe pas à notre connaissance de travaux consacrés à ce sujet car l'imputation des cas tardifs à une exposition de très faible niveau reste délicate. À l'appui de cette hypothèse mais dans le domaine des fortes doses, on a observé des durées d'incubation beaucoup plus courtes qu'attendues en cas d'ingestion massives d'oocystes de *Cryptosporidium* lors d'épidémies d'origine hydrique [34].

### 5.3.3 Le froid augmente le risque

La température de l'air conserve un effet très significatif après contrôle de la saison : le risque de GEA décroît quand la température monte (RR= -1,7 % par °C ; figure 11).

Les études temporelles publiées ne mentionnent pas le contrôle de la température ambiante [29;30;32], ou bien l'incorporent au modèle comme variable de contrôle et ne produisent pas d'estimation du risque associé à ses variations [31]. Des études spécifiques se sont intéressées à l'effet de la température ambiante sur l'incidence d'infections pour des agents pathogènes spécifiques. Il apparaît que les températures élevées favorisent l'incidence des infections alimentaires [35] et bactériennes (*Salmonella* sp [36-38], *Campylobacter* sp [39;40]), en rapport direct avec la capacité de ces bactéries à se développer dans les aliments. En revanche, les pics d'incidence d'infection à norovirus survenant lors de l'épidémie hivernale correspondraient aux épisodes les plus froids [41].

La température pourrait agir à travers la susceptibilité des individus à l'infection, à travers l'efficacité de certains traitements, mais détermine de façon sensible la survie des agents pathogènes dans l'environnement et la multiplication des bactéries dans les aliments. Quelle que soit la nature de l'agent pathogène d'origine fécale, la survie dans l'environnement est contrariée par les températures élevées qui favorisent à la fois la dessiccation sur les sols, la prédation dans les eaux de surface par des protozoaires et sont souvent associées à une irradiation par les UV solaires. Ces phénomènes sont bien documentés pour les indicateurs bactériens de pollution fécale [42]. En ce qui concerne *Cryptosporidium*, on observe une perte de la viabilité et de l'infectivité des oocystes dans l'environnement au-dessus de 30 °C [43;44], mais aussi en période d'alternance gel-dégel [45].

On ne peut donc considérer que la température soit un proxy d'exposition par l'eau, bien que le rôle de la température de l'eau ne soit pas exclu. Par ailleurs, il est difficile de prédire la fonction de risque résultant de ces mécanismes de sens opposés. Toutefois, compte-tenu de la dominance de l'étiologie virale parmi les cas de GEA et du caractère tempéré de la Normandie, il n'est pas surprenant de constater un effet "moyen" favorable des températures élevées sur l'incidence des GEA.

### 5.3.4 L'effet des pannes de chlore est encore perceptible

La configuration de la distribution alimentée par le Ø900 de Saint-Laurent était, à l'époque de l'étude, une configuration rare : distribution gravitaire sans bache ni réservoir de stockage avant distribution, sans rechloration entre la source et le robinet de l'utilisateur. Elle permet d'interpréter sans ambiguïté les RR liés au chlore car un défaut horaire de chlore mesuré à Harfleur produit un défaut horaire de chlore au robinet.

La configuration de la distribution en aval du point de chloration sur le Ø500 diffère de celle du Ø900 par la présence du réservoir de Conti. Il est clair que le mélange des eaux dans le réservoir amortit les défauts horaires de chloration et atténue et brouille sensiblement la réponse sanitaire. Par ailleurs, les résultats pourraient être très dépendants de la validité (ou non) des données correspondant à la panne de chlore de 12 jours supposée survenue entre les mois d'avril et mai 1998. Il n'est

enfin pas invraisemblable que l'effet adverse du chlore qui apparaît aux concentrations supérieures à 0,11 mg/L provienne d'un dosage renforcé pour anticiper sur un épisode de turbidité, par exemple en cas de pluies prolongées. Il n'y a pas de données sur les doses injectées à l'appui de cet argument.

L'effet des chutes de chlore semble moins marqué que lors de la première étude mais l'évolution des installations rend en fait les résultats peu comparables. L'alimentation électrique de l'installation a été sécurisée entre les deux périodes d'études dans le but de diminuer la fréquence des pannes de chlore. Les données ne permettent cependant pas d'attester l'effectivité de la correction car dans la première étude une seule mesure était réalisée sur un mélange d'eaux des Ø500 et Ø900. La présente étude suggère la présence d'un risque significatif, mais limité aux chutes de chlore en deçà de 0,10-0,15 mg de chlore libre par litre. Cela encourage toute mesure technique visant à maintenir un résiduel de chlore (réservoir tampon, rechloration) en tout temps.

### 5.3.5 L'effet des précipitations n'émerge pas

Dans les secteurs karstiques de Normandie, les crues turbides sont directement causées par les épisodes pluvieux (cf. encart en section, "Matériel et méthodes", "l'eau du Havre"). L'incidence des GEA est par ailleurs liée à la turbidité de l'eau distribuée mais aussi de l'eau brute. On n'observe cependant aucune corrélation significative entre la pluie et l'incidence des GEA, que ce soit dans cette étude ou la précédente. L'analyse de la relation entre précipitations et crues turbides, pour solide et déterministe qu'elle soit, n'en est pas moins complexe, non stationnaire et hautement non linéaire avec notamment la présence d'effets de seuil, par exemple dans le déclenchement des ruissellements de surface (cf. encadré) ou la restitution de la matière solide à la source [46]. Suivant les volumes d'eau introduits, la structure et l'état hydrologique de l'aquifère karstique, la matière solide peut parvenir en quelques heures à la source ou au contraire rester bloquée au sein du réseau karstique et être reprise au cours des crues suivantes.

Compte tenu de la genèse des crues turbides, il n'est pas surprenant qu'une fonction linéaire ou polynomiale simple ne puisse capter le rapport entre précipitations et turbidité, ou encore entre précipitations et incidence des GEA.

### 5.3.6 Un effet avéré de la turbidité

#### 5.3.6.1 Saint-Laurent

Avec des excès de risque interquartile de 13 % et 7 % respectivement, les risques associés à la turbidité au Ø500 seraient supérieurs à ceux associés au Ø900. La part du Ø900 dans les débits distribués issus de Saint-Laurent est en moyenne 2 fois supérieure à celle du Ø500. Si on considère le risque par volume distribué, l'écart s'accroît donc en défaveur du Ø500. Ce constat fait écho aux mesures bactériologiques du contrôle réglementaire qui indiquent sur 20 ans d'analyses (N=68 et 122, respectivement) [47], une teneur en coliformes fécaux 2 fois plus élevée dans les eaux du Ø500 que du Ø900, avec des moyennes géométriques respectives de 4 et 2 Unités Formant Colonie. Étant donné la quasi linéarité de la fonction dose-réponse à ces niveaux d'exposition, on constate la bonne correspondance des conclusions épidémiologiques et microbiologiques.

La ville du Havre a renforcé en 2006 le traitement à Saint-Laurent par l'ajout d'une filtration rapide sur sable et charbon en grain avec coagulation sur filtre au sulfate d'alumine quand la turbidité dépasse 2 NTU. Cette évolution a probablement réduit le risque mis en évidence dans cette étude. Cet abattement est cependant limité par le fait que la coagulation sur filtre n'est pas mise en œuvre en deçà de 2 NTU.

### 5.3.6.2 Radicatel

L'effet sanitaire de la turbidité à Radicatel est complexe car il est modifié par la mise en route épisodique de la décantation. Ces commutations de traitement nous ont conduits à ajuster des fonctions de risque séparées avec vs sans décantation.

L'interprétation des effets des turbidités de l'eau brute et de l'eau traitée diffèrent très sensiblement. S'agissant de l'eau traitée, c'est-à-dire de l'eau bue par les usagers, l'interprétation est simple et la turbidité est à considérer comme un proxy de la contamination microbiologique de l'eau et de l'exposition. Il en va tout autrement de la turbidité de l'eau brute, dont l'interprétation du risque associé est équivoque :

- risque lié à la réactivation de la circulation des agents pathogènes dans l'environnement lors des crues turbides. La turbidité de l'eau brute ne serait alors pas un proxy d'exposition par l'eau de Radicatel mais par l'eau distribuée au niveau de la région, les crues d'hiver ayant souvent un caractère régional, voire par d'autres voies d'exposition que la boisson ;
- risque lié à la consommation de l'eau de Radicatel pour la boisson. À filière de traitement constante, faisons l'hypothèse que le taux d'abattement des concentrations en agents pathogènes serait constant. Les risques eau brute et eau traitée seraient alors homogènes dans le temps et leur interprétation similaire ;
- l'hypothèse du traitement constant est cependant à l'évidence fautive avec notamment un ajustement, par des automatismes ou par l'opérateur, du dosage des réactifs (coagulant, floculant et éventuellement chlore) aux conditions de turbidité. L'exploitant pourrait viser, s'il connaissait le risque associé à sa gestion, une situation optimale où il maintient un risque constant quel que soit le niveau de la turbidité de l'eau brute. De ce point de vue, un risque qui croît avec la turbidité de l'eau brute indiquerait une insuffisance du traitement, tandis qu'un risque qui diminue indiquerait un excès de traitement.

L'ambiguïté de l'interprétation du risque associé à la turbidité de l'eau brute cantonne cet indicateur à la phase exploratoire de l'étude.

Seule la turbidité de l'eau distribuée peut être considérée comme proxy d'exposition.

En marge de l'étude épidémiologique, l'existence d'un traitement de clarification comutable offre des conditions favorables pour estimer l'abattement du risque de GEA attribuable à la mise en place de la décantation :

- alternance sur une même ressource de traitements incluant ou non une coagulation/floculation/décantation. S'agissant d'une ressource karstique, l'homogénéité dans le temps de la qualité de l'eau de cette ressource reste toutefois relative ;
- recouvrement large des domaines de variation de la turbidité de l'eau brute en présence et en absence de décantation (intersection des domaines de variation : [0,5-7 NTU]) ;

La quasi linéarité des relations (i) entre turbidité et concentration en indicateurs fécaux bactériens ou viraux (coliphages) observées à Radicatel (données non publiées, ville du Havre), (ii) entre indicateurs de pollution fécale et en agents pathogènes (en espérance), et enfin (iii) entre dose en agents pathogènes et probabilité d'infection (aux niveaux de contamination rencontrés dans l'eau distribuée dans des conditions normales d'exploitation) [23], augure d'une relation de proportionnalité entre les valeurs d'abattement des teneurs en pathogènes proposées par la littérature et celles observées dans cette étude sur le risque de GEA.

Dans des conditions optimales de laboratoire, Bell *et al.* (2000) in [44] estiment que la "coagulation au chlorure ferrique/floculation/décantation" abat les concentrations de 2,1 ; 1,8 ; 2,0 ; 2,3 et 1,8-2,9 unités log pour *E. coli*, *Clostridium*, *Giardia* et *Cryptosporidium*, et différents virus (2 phages et 2 entérovirus), respectivement. La lyonnaise des eaux et Eau de Paris (groupe de travail *Cryptosporidium* de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'alimentation, 2001) estiment quant à elles, qu'en conditions réelles d'exploitation, la coagulation/floculation/décantation abat en moyenne d'une unité log les teneurs en oocystes de *Cryptosporidium*. Le Québec propose des crédits d'abattement pour les opérations de clarification [48] en fonction du niveau de turbidité en sortie de filtre. Pour la gamme [0,16-0,30 NTU] qui correspond aux conditions de la présente étude, les performances de la filtration rapide sur sable avec coagulation sur filtre et de la filière classique incluant coagulation/floculation/décantation/filtration sont données en tableau 18. Par différence, on estime que l'apport spécifique de la décantation à l'abattement des concentrations des agents pathogènes se situe entre 0 et 1 unité log.

| TABLEAU 18 |

### Crédits d'enlèvement moyens (unités log) obtenus par les traitements de clarification pour la gamme de turbidité [0,16-0,30 NTU] en sortie de traitement, d'après le ministère de l'environnement du Québec [48]

	Filtration directe incluant coagulation ou coagulation/floculation (a)	Traitement conventionnel coagulation/floculation/décantation/filtration (b)	Gain (b-a)
Kystes de <i>Giardia</i>	2,0	2,5	0,5
Oocystes de <i>Cryptosporidium</i>	2,0	2,0	0,0
Virus entériques	1,0	2,0	1,0

De ces trois travaux, on retient qu'un abattement d'une unité log des agents pathogènes, tous agents confondus, par le traitement de coagulation/floculation/décantation représente une valeur médiane entre des conditions optimales non réalisées sur le terrain (variations de pH...) et les valeurs conservatoires préconisées par le Québec. Avec des excès de RR de 5,4 % IC95=[1,2 % ; 9,7 %] par unité supplémentaire de turbidité de l'eau brute (+1 NTU) au lag 7 en l'absence de décantation et de 0,5 % IC95=[0,3 % ; 0,6 %] en présence de décantation, on vérifie la convergence des données microbiologiques et des données épidémiologiques pour indiquer que la décantation abat l'excès de risque d'un facteur 10 environ.

## 5.4 COMPARAISON DES DEUX ÉTUDES HAVRAISES

Deux études ont été conduites au Havre. La première était fondée sur les données 1993-1996 [16], la présente sur les données 1997-2000. La nature des données de morbidité est similaire (ventes de médicaments), mais les données sur l'eau diffèrent par certains points. À Saint-Laurent, les données de la première étude n'étaient pas détaillées par feeder. La température de l'air a aussi été ajoutée lors de la dernière étude.

Les résultats des deux études sont compatibles et les résultats 1997-2000 précisent ceux obtenus sur la période précédente (tableau 19). La différence la plus importante concerne la turbidité de l'eau traitée, qui n'apparaissait pas comme facteur de risque à l'issue de la première étude.

| TABLEAU 19 |

### Comparaison des résultats des deux études menées au Havre

	Étude 1993-1997	Étude 1997-2000
Température air	Non testée	Relation exponentielle décroissante
Chlore libre à Saint-Laurent	Relation linéaire décroissante avec le minimum horaire	$\emptyset$ 900 : relation exponentielle décroissante et concentration <0,11 mg Cl/L ; aucune relation au-delà
Turbidité de l'eau brute à Radicatel	Relation linéaire croissante	Relation exponentielle croissante ; interaction décantation
Turbidité de l'eau traitée à Radicatel	Non détectée	Relation exponentielle croissante ; interaction décantation
Turbidité de l'eau à Saint-Laurent	Non détectée	Relation croissante

L'évolution des méthodes entre les deux études peut expliquer cette divergence. Les méthodes statistiques ont en effet sensiblement évolué, la deuxième étude bénéficiant des perfectionnements méthodologiques des GAM mis en œuvre dans le domaine de la pollution de l'air (tableau 20). Le modèle de distribution de Poisson sur-dispersé est conforme à la nature des données de ventes (comptes quotidiens de boîtes vendues). L'effet des covariables de confusion

est mieux contrôlé et celui des covariables d'intérêt est ainsi épuré. La forme même de la fonction de risque est précisée grâce à l'introduction de fonctions spline pour modéliser les non linéarités (par exemple la turbidité à Saint-Laurent), ou de variable d'interaction pour modéliser l'effet modificateur de la décantation. Il serait intéressant de reprendre les données de 1993-1997 avec les méthodes mises en œuvre dans ce rapport.

| TABLEAU 20 |

### Comparaison des méthodes entre les deux études menées au Havre

	Étude 1993-1997	Étude 1997-2000
Process temporel supposé	Gauss	Poisson sur dispersé
Modélisation statistique	Moyenne mobile avec covariables exogènes (MAX)	Modèle additif généralisé (GAM)
Modèle de risque	Conditionnel	Marginal
Pas de temps	3 jours et 1 semaine	Jour
Relations $Y/X_i$	Linéaires	Non linéaires
Effets de $X_i$	Additifs	Multipliatifs
Interactions	Non	Oui (turbidité / décantation)
Contrôle saison, tendance, jours de la semaine, jours fériés	Oui	Oui
Contrôle température de l'air	Non	Oui

Des limites sont apparues cependant dans la modélisation en lien, soit avec le modèle GAM lui-même, soit avec les données manquantes, soit enfin avec le calcul d'exposition sur plusieurs lags.

La transformation logarithmique est appliquée à l'espérance des ventes (fonction de lien) pour stabiliser la variance. Cette option implique la multiplicativité des effets correspondant aux covariables retenues dans le modèle et des coefficients homogènes à des RR. Dans les conditions de l'étude (eau conforme aux normes microbiologiques, absence d'épidémies), les données des infectiologues et des microbiologistes suggèrent cependant un modèle additif : le nombre de cas de GEA serait proportionnel à la concentration en pathogènes de l'eau et celle-ci serait elle-même proportionnelle (en espérance) à la turbidité ; globalement, la turbidité causerait un nombre de cas indépendamment du niveau de base de l'incidence. Les essais pratiqués lors de la première étude montraient en effet que la transformation logarithmique des ventes produisait une dégradation de la part de variance expliquée par les variables d'exposition.

La modélisation GAM comporte par ailleurs l'inconvénient de ne pouvoir incorporer des termes "moyenne mobile" (MA), ce que permet l'approche de Box et Jenkins. Le modèle MA est cependant plus adapté que le modèle autorégressif (AR) à la modélisation de la dynamique commerciale des ventes qui se caractérise par le rattrapage ou l'anticipation d'un éventuel déficit de ventes enregistré les jours de fermeture (autocorrélation des erreurs sur les ventes prévues).

Le taux de données manquantes s'élève de 16 à 26 % selon la covariable d'exposition. Sachant que pour le modèle multi-exposition, on soustrait toute période où une des covariables n'est pas renseignée, seulement 50 % de la série subsiste pour le calcul, ce qui entraîne une instabilité des risques estimés. Pour les mêmes raisons, il n'a pas été possible de mettre en œuvre la méthode des "retards échelonnés", qui consiste à forcer la forme de la réponse enregistrée sur plusieurs lags consécutifs afin qu'elle soit biologiquement plausible, c'est-à-dire qu'elle ajuste la distribution du temps d'incubation attendue. Enfin, il aurait été intéressant de pondérer les données de qualité de l'eau par les débits distribués en ville basse. La manipulation perd cependant tout son intérêt en raison du taux de données manquantes sur les débits et l'absence de données de répartition sur la ville basse (la répartition est fournie sur l'ensemble ville basse + ZI).

Il n'a pas été possible d'introduire dans le modèle des variables de turbidité moyenne à Radicatel calculées sur les lags 6-8 interagissant avec la décantation. Durant la période d'étude, 23 jours sont concernés par la mise en route de la décantation et autant par son arrêt. Dans le calcul d'interaction, ces journées ont été arbitrairement classées dans le statut qui les caractérisait en fin de journée : si la décantation est mise en œuvre dans le courant du jour  $j$ , alors on considère finalement que la décantation a été mise œuvre toute la journée. Cette règle n'est pas neutre car (i) les niveaux de turbidité en sortie changent sensiblement avec la décantation (chute de 0,1 à 0,2 NTU au démarrage) et (ii) la conjonction d'un début de crue turbide et de mise en œuvre d'un traitement est une situation réputée à risque sanitaire ; de ce point de vue, l'arrêt de la décantation paraît moins problématique. Globalement, 23/376=6 % des journées classées "décantation=1" pâtissent de cette approximation. Si l'on introduit la moyenne de turbidité sur 3 jours, l'effet du classement arbitraire

s'amplifie, par exemple en appliquant aux 3 jours le statut observé en fin de période. La proportion des observations où l'exposition est mal caractérisée s'élève alors à 18 %. La sensibilité des RR à l'option "moyenne sur 3 jours" est apparue très importante. Par exemple, le RR concernant la turbidité de l'eau traitée avec décantation passe de 9 % à 29 %. À l'inverse, le risque associé à la turbidité hors décantation baisse sensiblement lors du passage à une moyenne sur 3 jours (7 % vs 3 %). Par ailleurs, comme les RR associés à l'eau brute et à l'eau traitée expriment quasiment le même risque, on peut s'attendre à des valeurs de risque interquartiles du même ordre de grandeur qu'on prenne l'un ou l'autre indicateur. Là encore les valeurs de RR sur un jour paraissent plus plausibles que les valeurs sur 3 jours. Dans la mesure où le calcul des indicateurs d'exposition sur 3 jours peut être suspecté de biaiser les risques liés à la turbidité à Radicatel, nous y avons donc renoncé. Il n'en reste pas moins que la formulation des indicateurs d'exposition, ici limitée à des moyennes ou des extrema horaires avec éventuellement interaction avec le statut du traitement, possède une marge de progrès.

## 5.5 PERSPECTIVES : MÉTA-RISQUES RELATIFS ET TYPOLOGIE DES SYSTÈMES D'EAU

Le calcul de risques attribuables suppose la validité des RR et la causalité. Les RR peuvent être biaisés, mais de façon probablement limitée. En ce qui concerne l'eau du Havre, la plausibilité d'un rapport de causalité s'appuie sur de nombreux arguments relevant de l'épidémiologie, de la microbiologie et du traitement de l'eau. Le risque attribuable à une variation interquartile de la turbidité sur une ressource donnée s'élèverait à environ 10 % quelle que soit la ressource considérée, c'est-à-dire que 10 % des cas de GEA survenus au Havre seraient imputables à l'évènement.

Le calcul du risque attribuable pose cependant un problème de formulation. Premièrement, le scénario interquartile n'est pas le mieux adapté pour caractériser le risque attribuable. Il s'agirait plutôt de cumuler l'impact quotidien attribuable au défaut de chlore et à la turbidité "évitable" de l'eau traitée, définie par exemple comme la turbidité au dessus d'un seuil [33]. Les fonctions de risque montrées ici ne suggèrent pas l'existence d'un seuil d'innocuité de la turbidité<sup>4</sup>. Le seuil pourrait alors être défini comme une turbidité irréductible par traitement de l'eau. Deuxièmement, il serait intéressant de produire un risque global sur l'ensemble des ressources. L'addition des risques sur l'ensemble des ressources semble possible dans la mesure où celles-ci sont physiquement indépendantes et que les turbidités sont peu corrélées. L'emploi d'estimations issues du modèle multi-exposition s'impose naturellement à cette fin mais a été empêché par l'excès de données manquantes.

L'expérience développée dans le domaine de la pollution de l'air montre l'intérêt de calculer des risques sur un ensemble de sites (méta risques relatifs) [49]. Une telle méta-analyse peut bénéficier de la grande diversité des eaux et de la turbidité qui existe dans la nature. La combinaison des résultats de différentes villes confrontées à des sources diversifiées de turbidité permettrait de définir la typologie sanitaire de la turbidité et de mieux dériver des risques en fonction des types de turbidité.

<sup>4</sup> Sauf éventuellement pour la turbidité sur le Ø500 : 0,05 NTU.

Cette intention peut cependant se heurter à des cas particuliers, triviaux ou au contraire complexes. Ainsi, les turbidités exclusivement dues à la précipitation de particules de calcaire, d'oxyde fer ou de manganèse à l'émergence de certaines eaux souterraines ne présentent aucun risque d'association avec des agents pathogènes. En revanche, entre avril et septembre, la turbidité des eaux de surface peut être d'origine organominérale et porteuse de micro-organismes, mais aussi provenir d'efflorescences planctoniques qui ne comportent pas de risque infectieux associé.

Concernant l'eau traitée, l'origine de l'eau et le traitement mis en œuvre sont susceptibles de modifier profondément la fonction de risque de la turbidité de l'eau parce qu'il existe une certaine diversité de ressources et de traitements et surtout parce que les deux facteurs interagissent : le type de traitement est choisi et le traitement opéré en fonction de la qualité de la ressource. Une méta analyse pratiquée sur un ensemble de sites permettrait d'une part de consolider les risques pour un type d'eau donné et d'autre part de caractériser l'effet modificateur du type de système. L'atteinte de ce dernier objectif suppose cependant une puissance statistique importante, c'est-à-dire l'inclusion de plusieurs sites par type de système. Une autre option serait de recruter sélectivement certains types de système, par exemple ressources karstiques ou eau de surface associées à des filières de traitement sommaires ou classiques, en excluant des configurations rares ou dénuées d'intérêt. Elle postule contrairement à la première approche le caractère univoque de la modification du risque pour chaque type d'eau défini *a priori*. Une troisième possibilité pour aborder

la diversité des turbidités est d'introduire des mesures qui complètent la turbidité dans le sens d'une meilleure spécificité vis-à-vis du risque microbien (conductivité, absorbance UV) et ainsi de mieux cerner les différents types de turbidité dans le cadre d'une méta-analyse.

La variabilité dans le temps de la qualité des ressources karstiques en eau a été favorable à l'emploi des méthodes écologiques temporelles dans le cas du Havre. Les méthodes écologiques temporelles sont en revanche peu adaptées :

- aux villes trop petites pour obtenir la puissance statistique nécessaire ;
- aux ressources dont la qualité microbiologique est invariable dans le temps, par exemple les l'eau d'aquifères profonds ;
- aux ressources dont la turbidité n'est pas liée à une contamination par des agents fécaux comme les eaux souterraines non influencées... ;
- aux réseaux très grands pour lesquels (i) le niveau de traitement est très élevé et (ii) la contamination de l'eau au robinet dépend beaucoup plus des intrusions sur réseau que de la qualité de l'eau injectée en entrée.

Les objectifs futurs sont d'établir à travers une approche multicentrique la portée de la méthode, de produire des méta-risques relatifs consolidés pour certains types de système d'eau, de caractériser les effets modificateur du risque, et au-delà, d'encourager l'emploi de sondes (conductivité, absorbance UV) qui complèteraient la turbidité vers une meilleure spécificité du signal vis-à-vis du risque de GEA.

## 6. Perspectives locales

La ville du Havre distribue une **eau conforme** à la réglementation sanitaire. Elle exploite cependant des ressources karstiques hautement vulnérables dont la qualité microbiologique varie en fonction des conditions hydrométéorologiques et se dégrade notamment lors des crues turbides. Dans la mesure où la chloration de l'eau inactive les bactéries, le contrôle réglementaire, fondé sur la recherche de bactéries indicatrices de contamination fécale, ne peut mettre en évidence un **risque résiduel** d'étiologies virale ou parasitaire insuffisamment abattu par le traitement en place.

Fort d'une tradition hygiéniste centenaire, la ville du Havre reste attentive à ce problème et s'est montrée bienveillante à l'égard du projet d'étude épidémiologique en ville basse. La configuration du Havre se prête particulièrement bien à la recherche d'un risque résiduel fondée sur l'emploi de la turbidité comme indicateur de contamination.

La qualité recherchée pour les données d'exploitation de l'eau correspond aux objectifs d'exploitation, c'est-à-dire une fiabilité suffisante pour assurer le respect des valeurs de consigne et le bon ajustement des traitements. Pour être utilisés pour estimer l'exposition de la population desservie, des objectifs de qualité spécifiques devraient être ajoutés comme la **réduction des données manquantes** et la mise sous assurance qualité de leur production. L'abondance des données manquantes est le problème principal car il a empêché l'emploi des techniques de modélisation les plus adaptées au sujet : modèle multi-exposition, retards échelonnés, pondération des variables de qualité de l'eau par les débits distribués en ville basse, qui approximent la taille de la population exposées. Ces améliorations permettraient de produire des estimations plus solides et resserrées des risques. Les biais de mesure de la turbidité sont présents mais ne semblent pas varier dans le temps. Ce biais ne perturbe pas l'expression des RR interquartiles au niveau local mais rend difficiles les comparaisons inter-site et l'inclusion du Havre dans une étude multicentrique.

Quelle que soit l'origine de l'eau, les calculs mettent en évidence un risque associé à la **turbidité** en ville basse. Ce risque résiste aux différentes options de calcul (modèle multi-exposition) et à l'éviction des observations correspondant aux plus fortes valeurs de turbidité. Il est aussi conforme aux données de l'épidémiologie, de la microbiologie et du traitement de l'eau. Un excès de RR apparaît dès 0,05 NTU et s'élève à environ 10 % pour une variation interquartile de la turbidité de l'eau d'une ressource donnée.

Concernant le **chlore**, les seuls résultats clairs sont ceux obtenus sur le Ø900, du fait de la distribution directe (teneurs mesurées représentatives des teneurs au robinet). Le risque ne s'exprime pas linéairement en fonction des teneurs mais se concentre sur les pannes ou des épisodes de déficit marqué.

En termes d'exploitation, l'objectif sanitaire prioritaire qui ressort de l'étude est la réduction de la turbidité à Radicatel comme à Saint-Laurent, et le maintien en tout temps d'une teneur de chlore sortie Saint-Laurent au moins égale à un seuil conservatoire, par exemple 0,2 mg/L.

Afin de guider l'exploitant dans ses choix, des calculs de risque attribuable (RA) et de risques évitables (RE) ont été réalisés (détail non présenté dans ce document). Ces calculs s'affranchissent des scénarios conventionnels sur lesquels se fondent les calculs de RR (par exemple augmentation interquartile de la turbidité), mais qui n'ont pas forcément de réalité de terrain, au profit des conditions de turbidité observées au jour le jour durant l'étude. Le RA est considéré comme nul en deçà d'un seuil  $s=0,05$  NTU car cette valeur est proche de la turbidité de l'eau pure et impossible à maintenir en exploitation. Les fonctions de risque prises en considération sont tirées des modèles mono exposition. La somme des RA par variable d'exposition surestime donc le risque global. Ce nouveau biais est cependant limité par le fait que les covariables d'exposition sont peu colinéaires entre elles. Les calculs montrent que :

- le RA global dépasse 10 % qui est la valeur maximale du RA observé sur une seule variable d'exposition ;
- l'essentiel du RA est lié à la turbidité et non aux pannes de chloration ;
- limiter la turbidité à 0,20 NTU (mesure sonde) réduit le risque attribuable à l'eau d'un tiers. Cet objectif s'accommode plus ou moins de modifications de la gestion courante de l'eau sans remise en question des filières de traitement. Il 'agirait notamment d'étendre les périodes de décantation à Radicatel à des turbidités inférieures à 3 NTU et de sécuriser la chloration à Saint-Laurent ;
- une consigne de 0,10 NTU, qui permet de réduire le risque attribuable au tiers, n'est en revanche atteignable qu'à travers la modification des filières.

Les filières ont justement bénéficié d'une refonte complète depuis la période d'étude. Le traitement UV mis en place à Saint-Laurent réduit probablement fortement la contamination microbiologique de l'eau et le risque associé aux pannes de chloration. De même, l'installation d'une filtration rapide sur sable apportera un abattement significatif des teneurs en pathogènes, avec cependant un niveau sensiblement différent selon qu'il y ait coagulation sur filtre (1,5 unité log) ou non (0,5 unité log). Étant donné le risque non négligeable porté par la turbidité à Saint-Laurent, il est souhaitable d'étudier la possibilité de maintenir l'injection de coagulant à un seuil inférieur au seuil actuellement utilisé (2 NTU). La refonte du traitement à Radicatel a aussi pu apporter une diminution du risque mais cela reste à établir.

Il serait intéressant de suivre l'évolution du risque après la mise en place des nouvelles installations de traitement. Les données de morbidité tirées des bases de données de la CnamTS seraient disponibles pour cela en 2010.

# Références bibliographiques

- [1] Sanarens J. Contribution à l'étude de l'étiologie de la fièvre typhoïde au Havre. Études hydrogéologiques sur les eaux potables du Havre. Faculté de médecine de Paris; 1921.
- [2] Duchemin J. Épidémie hydrique: une shigelle dans l'eau potable. Bull épidémiol hebdomadaire 1993 nov 15;(45):205-6.
- [3] Spiller RC. Post-infectious IBS. In: Camillieri M, Spiller RC, editors. Irritable Bowel Syndrome: diagnosis and treatment. Elsevier; 2002. p. 85-92.
- [4] Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Molbak K. Short and long term mortality associated with foodborne bacterial gastro-intestinal infections: registry based study. BMJ 2003 Feb 15;326(7385):357.
- [5] Percival SL, Thomas JG. Transmission of helicobacter pylori and the role of water and biofilms. J Water Health 2009 Sep;7(3):469-77.
- [6] Fujimura S, Kato S, Kawamura T. *Helicobacter pylori* in Japanese river water and its prevalence in Japanese children. Lett Appl Microbiol 2004;38(6):517-21.
- [7] 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 Jul;136(7):886-94.
- [8] Beaudéau P, de Valk H, Vaillant V, Mouly D, Ledrans M, Mannschott C, et al. Lessons learned from ten investigations of waterborne gastroenteritis outbreaks, France, 1998-2006. J Water Health 2008;6(4):491-503.
- [9] Zmirou D, Ferley JP, Collin JF, Charrel M, Berlin J. A follow-up study of gastro-intestinal diseases related to bacteriologically substandard drinking water. Am J Public Health 1987 May;77(5):582-4.
- [10] Payment P, Richardson L, Siemiatycki J, Dewar R, Edwardes M, Franco E. A randomized trial to evaluate the risk of gastro-intestinal disease due to consumption of drinking water meeting current microbiological standards. Am J Public Health 1991 Jun;81(6):703-8.
- [11] Payment P, Siemiatycki J, Richardson L, Renaud G, Franco E, Prevost M. A prospective epidemiological study of gastro-intestinal health effects due to the consumption of drinking water. International journal of environmental health research 1997;7:5-31.
- [12] Sinclair MI, Fairley CK. Drinking water and endemic gastro-intestinal illness. J Epidemiol community health 2000 Oct;54(10):728.
- [13] Hellard ME, Sinclair MI, Forbes AB, Fairley CK. A randomized, blinded, controlled trial investigating the gastro-intestinal health effects of drinking water quality. Environ Health Perspect 2001 Aug;109(8):773-8.
- [14] Beaudéau P. Time series studies to assess endemic waterborne disease burden. Proceedings of the OECD Expert Group meeting " approaches for establishing links between drinking water and infectious disease ". 2000. Personal Communication.
- [15] Roux J, Pascaud P. Alimentation en eau de la ville du Havre: définition de nouveaux périmètres de protection des captages. Rapport du Bureau de recherches géologiques et minières et du Service géologique national. Mont Saint-Aignan: BRGM; 1971.
- [16] Beaudéau P, Payment P, Bourderont D, Mansotte F, Boudhabay O, Laubiès B, et al. A time series study of anti-diarrheal drug sales and tap-water quality. Int J Environ Health Res 1999;9:293-311.
- [17] Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized additive model. London: 1990.
- [18] Eilers P, Marx B. Flexible smoothing with B-splines and penalties. statistical Science 1996;11:89-121.
- [19] Wood S. Thin-plate regression splines. J R Stat Soc [Ser B] 2003;65:95-114.
- [20] Gofti-Laroche L. Évaluation du risque microbiologique hydrique: validation épidémiologique des fonctions dose-réponse du risque viral et parasitaire. Étude Emira. Thèse. Université Joseph Fourier – Grenoble 1, Faculté de pharmacie; 2001.
- [21] Bounoure F. Utilisation des médicaments comme marqueur de surveillance épidémiologique des gastro-entérites aiguës. Thèse de pharmacie. Faculté mixte de médecine et de pharmacie, Rouen; 2002.

- [22] Beaudreau P, Bounoure F, Genet M. Estimation de l'incidence des gastro-entérites aiguës à partir des bases de données de l'Assurance maladie [A method for assessing acute gastro-enteritis incidence from French health insurance databases]. *Pratiques et organisation des soins* 2006;37(4):313-23.
- [23] Beaudreau P, de Valk H, Vaillant V, Mannshott C, Tillier C, Mouly D, *et al.* Détection et investigation des épidémies d'infection liées à l'ingestion d'eau de distribution en France: leçons du passé et propositions. In *Résumé des communications orales, Journées de veille sanitaire*, 29 et 30 novembre 2007. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2007.
- [24] Armstrong BG. Effect of measurement error on epidemiological studies of environmental and occupational exposures. *Occup Environ Med* 1998 Oct;55(10):651-6.
- [25] Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D, *et al.* Exposure measurement error in timeseries studies of air pollution: concepts and consequences. *Environ health perspect* 2000 May;108(5):419-26.
- [26] Anon. Guidance manual for compliance with the interim enhanced surface water treatment rule: turbidity provisions. 1999. Report No.: EPA 815-R-99-010.
- [27] Haas CN, Rose JB, Gerba CP. *Quantitative microbial risk assessment*. New-York: John Wiley & sons; 1999.
- [28] Chin J. *Control of communicable diseases manual*. 17th Edition ed. American public health association; 2000.
- [29] Schwartz J, Levin R, Hodge K. Drinking water turbidity and pediatric hospital use for gastro-intestinal illness in Philadelphia [see comments]. *Epidemiology* 1997 Nov;8(6):615-20.
- [30] Egorov AI, Naumova EN, Tereschenko AA, Kislitsin VA, Ford TE. Daily variations in effluent water turbidity and diarrhoeal illness in a Russian city. *Int J Environ Health Res* 2003 Mar;13(1):81-94.
- [31] Tinker SC, Moe CL, Klein M, Flanders WD, Uber J, Amirtharajah A, *et al.* Drinking water turbidity and emergency department visits for gastro-intestinal illness in Atlanta, 1993-2004. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2008 Oct 22.
- [32] Schwartz J, Levin R, Goldstein R. Drinking water turbidity and gastrointestinal illness in the elderly of Philadelphia [see comments]. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2000 Jan;54(1):45-51.
- [33] Aramini J, Allen B, Copes R, Holt J, Mc Lean M, Sears W, *et al.* Drinking water quality and health care utilization for gastro-intestinal illness in Greater Vancouver. Report of Health Canada, University of Guelph and 56 Vancouver/Richmond health board. 2000 Oct 30.
- [34] Di Palma M, Carbonel S, Beaudreau P, Checlair E, Gallay A. Épidémie de gastro-entérites à *Cryptosporidium*, Dracy-le-Fort, Saône-et-Loire, septembre 2001. Rapport de la Drass de Bourgogne, de la Cire Dijon et de l'Institut de veille sanitaire. Saint-Maurice; 2003.
- [35] Bentham G, Langford IH. Environmental temperatures and the incidence of food poisoning in England and Wales. *Int J Biometeorol* 2001 Feb;45(1):22-6.
- [36] Zhang Y, Bi P, Hiller J. Climate variations and salmonellosis transmission in Adelaide, South Australia: a comparison between regression models. *Int J Biometeorol* 2008 Jan;52(3):179-87.
- [37] D'Souza RM, Becker NG, Hall G, Moodie KB. Does ambient temperature affect foodborne disease? *Epidemiology* 2004 Jan;15(1):86-92.
- [38] Kovats RS, Edwards SJ, Charron D, Cowden J, D'Souza RM, Ebi KL, *et al.* Climate variability and *campylobacter* infection: an international study. *Int J Biometeorol* 2005 Mar;49(4):207-14.
- [39] Tam CC, Rodrigues LC, O'Brien SJ, Hajat S. Temperature dependence of reported *Campylobacter* infection in England, 1989-1999. *Epidemiol Infect* 2006 Feb;134(1):119-25.
- [40] Louis VR, Gillespie IA, O'Brien SJ, Russek-Cohen E, Pearson AD, Colwell RR. Temperature-driven *Campylobacter* seasonality in England and Wales. *Appl Environ Microbiol* 2005 Jan;71(1):85-92.
- [41] Mounts AW, Ando T, Koopmans M, Bresee JS, Noel J, Glass RI. Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses. *J Infect Dis* 2000 May;181 Suppl 2:S284-S287.
- [42] Beaudreau P, Tousset N, Bruchon F, Lefevre A, Taylor HD. *In situ* measurement and statistical modelling of *Escherichia coli* decay in small rivers. *Water Res* 2001;35(13):3 168-78.

- [43] Davies CM, Altavilla N, Krogh M, Ferguson CM, Deere DA, Ashbolt NJ. Environmental inactivation of *Cryptosporidium* oocysts in catchment soils. *J Appl Microbiol* 2005;98(2):308-17.
- [44] Nasser AM, Tweto E, Nitzan Y. Die-off of *Cryptosporidium parvum* in soil and wastewater effluents. *J Appl Microbiol* 2007 Jan;102(1):169-76.
- [45] Walker FR Jr, Stedinger JR. Fate and transport model of *Cryptosporidium*. *Journal of environmental engineering* 1999 Apr;325-33.
- [46] Beaudéau P, Leboulanger T, Lacroix M, Hanneton S, Wang HQ. Forecasting of turbid floods in a coastal, chalk karstic drain using an artificial neural network. *Ground water* 2001;39(1):109-18.
- [47] Beaudéau P. Risques sanitaires liés aux eaux karstiques : exploitation de 20 ans d'analyses réglementaires sur les eaux brutes des sources de Radicatel et de Saint-Laurent. Rapport du laboratoire d'études et d'analyses de la ville du Havre. Le Havre ; 1999.
- [48] Ministère de l'Énvironnement du Québec. Guide de conception des installations de production d'eau potable [drinking water production and distribution facilities]. [www.mddep.gouv.qc.ca/eau/potable/guide/](http://www.mddep.gouv.qc.ca/eau/potable/guide/).
- [49] 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 Jun;25(3):711-8.

## Qualité de l'eau distribuée en ville basse du Havre et ventes des médicaments utilisés pour le traitement des gastro-entérites

1997-2000 : une étude écologique temporelle

Les 80 000 habitants de la ville basse du Havre (France) sont alimentés en eau par les sources karstiques de Radicatel et de Saint-Laurent. Chaque année, des crues turbides affectent ces sources, qui s'accompagnent de dégradations microbiologiques de l'eau. La période d'étude va de mars 1997 à juillet 2000. Les eaux étaient alors chlorées avant distribution et l'eau de Radicatel préalablement clarifiée. L'eau distribuée respectait la réglementation européenne.

L'étude a visé à établir et caractériser le lien entre les conditions d'exploitation de l'eau et l'incidence de la gastro-entérite.

Cinq pharmaciens ont fourni des enregistrements des ventes des médicaments utilisés pour le traitement des gastro-entérites aiguës (GEA). La turbidité, le chlore libre, les précipitations et les débits produits ont été testés comme proxys d'exposition. Des ventes quotidiennes de médicaments ont été modélisées dans un cadre "GAM". Nous avons exploré systématiquement les données à la recherche des covariables et des latences significatives. Pour être prises en considération, celles-ci devaient être à la fois significatives et plausibles.

Les baisses de température de l'air, les pannes de chloration à Saint-Laurent, et la turbidité des eaux brutes et traitées étaient toutes significativement corrélées à une augmentation des ventes quotidiennes. La plupart des risques trouvent leur maximum pour des retards situés entre 5 à 10 jours, latence compatible avec la durée d'incubation des GEA.

Nos résultats suggèrent que, dans le champ des études temporelles "GEA et turbidité", les conditions clés pour une quantification précise des risques résident dans (i) la sensibilité de l'indicateur de morbidité, (ii) la plausibilité de la turbidité comme proxy d'exposition aux agents pathogènes et (iii) la variabilité temporelle du signal d'exposition. Nous prévoyons d'étudier 10 autres sites afin de modéliser le méta-risque lié à la turbidité dans l'eau potable.

**Mots clés :** eau consommation humaine, chlore, maladie hydrique, gastro-entérites, karst, médicament, turbidité, séries temporelles, Seine-Maritime

## Quality of water distributed in the lower city of Le Havre and drug sales used for the treatment gastroenteritis, 1997-2000: an ecological time series study

*The 80,000 inhabitants of the lower part of Le Havre City (Eastern Normandy, France) are supplied in water by both Radicatel and Saint-Laurent karstic springs. Each year, turbid spates affect these springs, which are accompanied by faecal contamination of water. The study period ran from March 1997 to July 2000. Waters were then chlorinated before distribution. The Radicatel water was beforehand settled (if turbidity over 3 NTU) and filtered. Distributed water always met European microbial and turbidity standards.*

*The study aimed to establish and characterize the link between water's operating conditions and the incidence of gastroenteritis.*

*Five pharmacists provided records on drug sales used for the treatment of acute gastroenteritis (AGE). Turbidity, free chlorine, rainfall and produced flows data were collected and used as proxies for exposure. Daily drug sales were modelled in a Generalised Additive Model framework. We explored systematically the data in search of relevant exposure covariates and lags. To be considered, exposure covariates had to meet both significance and plausibility.*

*Low air temperature, chlorination failures at Saint-Laurent, and high turbidity in both raw and finished waters were all significantly connected to an increase in daily drug sales. Most of the related risks peaked within the 5-10 days lag span, consistently with AGE incubation duration.*

*Our results suggest that, in the field of "turbidity and gastroenteritis time studies", the key conditions for accurate risk quantitative assessment lie in (i) the sensitivity of the index of morbidity, (ii) the plausibility of turbidity as a proxy for exposure to pathogens and (iii) the temporal variability of exposure level. We plan to study 10 other sites in order to model drinking water turbidity related meta-risks free of local bias.*

Citation suggérée :

Beaudeau P, Le Tertre A et Zeghnoun A. Qualité de l'eau distribuée en ville basse du Havre et ventes des médicaments utilisés pour le traitement des gastro-entérites – 1997-2000 : une étude écologique temporelle. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, mai 2010, 42 p. Disponible sur : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

[www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

ISSN : 1958-9719

ISBN : 978-2-11-099050-1

ISBN-NET : 978-2-11-099247-5

Tirage : 120 exemplaires

Impression : France Repro –

Maisons-Alfort

Réalisé par Diadeis-Paris

Dépôt légal : mai 2010