

ÉPIDÉMIOLOGIE D'INVESTIGATION : DÉFINITION D'UNE MÉTHODE GÉNÉRIQUE EN SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉRINAIRE *

Gay Émilie¹, Hendriks Pascal² et Calavas Didier¹



RÉSUMÉ

Une méthode générique d'investigation épidémiologique applicable à la santé animale et à la sécurité sanitaire des aliments a été développée par un groupe d'experts réuni par l'Anses. Cette méthode se décline en dix étapes réparties en trois phases. La première phase est descriptive :

1. Diagnostic phénoménologique,
2. Confirmation du diagnostic,
3. Définition de cas,
4. Comptabilisation des cas,
5. Description du phénomène (notamment courbe épidémique et zones à risque).

La deuxième phase est analytique :

6. Formuler une analyse de la situation épidémiologique et
7. Évaluer les hypothèses (origine du phénomène, modalités de diffusion, risque d'extension, etc.).

La dernière phase est celle des formulations :

8. Questions de recherche,
9. Recommandations de mesures de lutte et de surveillance et
10. Rapport reprenant l'ensemble des neuf phases précédentes.

Mots-clés : investigation, méthode, définition de cas, courbe épidémique, recommandations.

ABSTRACT

A generic method of outbreak investigation applied to animal health and food safety was developed by an expert group gathered by ANSES. This method includes 10 steps grouped in 3 stages. The first stage is descriptive:

1. Investigation requirement analysis,
2. Diagnostic confirmation,
3. Case definition,
4. Identification of cases,
5. Outbreak description (including epidemic curve and risk areas).

.../..

* Texte de la conférence présentée au cours de la Journée scientifique AEEMA, 24 mars 2016

¹ Anses Laboratoire de Lyon, Unité Épidémiologie, 31 avenue Tony Garnier, 69364 Lyon cedex 07, France

² Anses Direction des laboratoires, Unité de coordination et d'appui à la surveillance, 31 avenue Tony Garnier, 69364 Lyon cedex 07, France

.../..

The second stage is analytic:

6. Develop hypotheses and
7. Test these hypotheses (outbreak origin, diffusion characteristics, spreading risk...).

The last stage is formulation:

8. Research questions,
9. Recommendations of surveillance and control measures and
10. Investigation report about the nine previous points.

Keywords: Investigation, Method, Case definition, Epidemic curve, Recommendations.



I - INTRODUCTION

Si, en santé humaine, le cadre, la méthodologie et l'organisation des investigations épidémiologiques sont bien définis [Desenclos *et al.*, 2007 ; Reingold, 1998 ; WHO, 2008], ce n'est actuellement pas le cas en santé publique vétérinaire. Face à ce besoin de formalisation, un groupe de travail constitué de douze épidémiologistes de l'Anses et de l'École vétérinaire d'Alfort (ENVA), expérimentés en investigations, s'est réuni quatre fois entre janvier et avril 2010 et a produit un document projet pour

l'épidémiologie d'investigation à l'Anses, pouvant s'appliquer à la santé animale et à la sécurité sanitaire des aliments. Le présent article en résume la méthode et les modalités de mise en œuvre.

Les dix étapes, réparties en trois phases, de la méthode détaillée ci-dessous représentent un canevas générique à adapter selon les circonstances.

II - ÉTAPES PRÉLIMINAIRES

Il est tout d'abord nécessaire de dresser un état des lieux de la situation épidémiologique afin de mieux apprécier les besoins, les contraintes et les objectifs de l'intervention. Dans l'idéal, ce travail devrait être réalisé par la source de la sollicitation. Les éléments clés de cette évaluation sont : la situation temporelle de l'investigation par rapport au phénomène, l'urgence perçue et estimée, les objectifs (stopper un problème, le comprendre,

prévenir de futurs évènements similaires...) et les acteurs impliqués.

Un travail de préparation et de planification est ensuite essentiel : recherche bibliographique, constitution d'une équipe, évaluation des ressources nécessaires et disponibles (moyens humains, matériels et financiers), estimation de la durée d'investigation et prise de contacts locaux.

III - PHASE DESCRIPTIVE

1. ÉTAPE 1 - DÉFINITION DU BESOIN : DIAGNOSTIC PHÉNOMÉNOLOGIQUE

Les objectifs de cette étape sont :

- de conclure sur le besoin d'investigation ;
- d'évaluer le niveau d'urgence de l'intervention et l'ampleur de l'investigation requise ;
- de préciser si besoin les mesures conservatrices d'urgence.

Une investigation épidémiologique se justifie si le phénomène est « anormal », par exemple si le nombre de cas est supérieur au nombre de cas attendus dans le cadre spatio-temporel considéré, ce nombre étant très différent si le phénomène est enzootique ou exotique. Il faut obtenir des informations sur le « bruit de fond » (nombre habituel de cas) du problème sanitaire pour estimer son dépassement, ainsi que sur le dispositif de surveillance ayant produit les données.

Cette étape doit être rapide et n'a pas besoin d'être trop approfondie ; il s'agit d'identifier ce qui a motivé la demande et de vérifier s'il y a matière à investigation ou pas. Si l'investigation n'est pas nécessaire, il convient de passer au rapport (étape 10).

2. ÉTAPE 2 - ÉTABLIR OU CONFIRMER LE DIAGNOSTIC

Pour cette étape il est nécessaire:

- de vérifier si possible les signes d'appel du problème sanitaire ;
- de confirmer si nécessaire par une deuxième analyse de laboratoire les premiers résultats biologiques obtenus (sur les mêmes prélèvements s'ils ont été conservés) ;
- d'établir un diagnostic différentiel ;
- de vérifier les assertions recueillies sur le terrain et remonter aux données brutes sur l'ensemble des aspects du phénomène décrit.

Une reconsidération des conclusions posées à la fin de l'étape 1 est à faire à ce moment là. Si le diagnostic n'est pas confirmé, il faut établir le nouveau diagnostic et reconsidérer les différents aspects de l'étape 1.

3. ÉTAPE 3 - ÉTABLIR UNE DÉFINITION DE CAS

Cette étape est fondamentale. Le cas est l'unité épidémiologique du phénomène suivi. La définition doit reposer sur des critères cliniques et/ou biologiques et sur la précision des notions de temps, de lieux et de populations. Si les critères d'inclusion sont indispensables, il ne faut pas non plus négliger les critères d'exclusion qui peuvent être utiles. La définition doit être dans la mesure du possible simple et sensible. Il faut souvent avoir recours à plusieurs définitions de cas : cas certains (vérifiés par un diagnostic de laboratoire), probables (diagnostic clinique sans confirmation de laboratoire), suspects (cas probables en cours de confirmation), et possibles (cas passés n'ayant pu être vérifiés, non confirmables), ainsi qu'une catégorie inclassable si nécessaire.

Il est important d'avoir une idée des niveaux de sensibilité et spécificité de détection et d'identification des cas. Pour cela, il faut se poser des questions notamment sur le rapport habituel entre infections cliniques et subcliniques, le caractère pathognomonique des signes cliniques, les caractéristiques des techniques biologiques utilisées et l'accessibilité dans le temps des cas (les nouveaux cas étant parfois mieux détectés que les plus anciens).

Il convient de « mesurer » les écarts avec la définition des premiers cas tels qu'identifiés par les acteurs ayant déclenché l'alerte.

4. ÉTAPE 4 - COMPTABILISER LES CAS AU REGARD DE LA DÉFINITION ÉTABLIE

Il s'agit de recenser les cas en recherchant spécifiquement ceux qui n'ont pas été mis en évidence au moment de l'alerte pour compléter le numérateur estimé à l'étape 1. Cette recherche des cas doit s'accompagner de la collecte d'informations sur les individus touchés : date de survenue du phénomène, identification et caractéristiques des animaux, des élevages ou des produits touchés, localisation géographique, signes cliniques, facteurs de risque éventuels si déjà identifiés à cette étape.

Il faut aussi recenser la population considérée de façon à déterminer le dénominateur. Ce dénominateur peut ne pas être unique, et il est variable selon le type d'affection : populations réceptives, à risque, exposées... Il peut être très

imprécis voire inconnu si le phénomène touche la faune sauvage. Il convient de définir et de décrire précisément les choix effectués. De plus, ces dénominateurs peuvent évoluer au cours de l'investigation en fonction des éléments recueillis.

Il est ensuite possible de calculer le taux d'attaque, dont le numérateur est le nombre de cas et le dénominateur la population considérée tels que définis précédemment.

5. ETAPE 5 - RECUEILLIR LES ÉLÉMENTS DESCRIPTIFS : DONNÉES SPATIO-TEMPORELLES ET CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION DES CAS

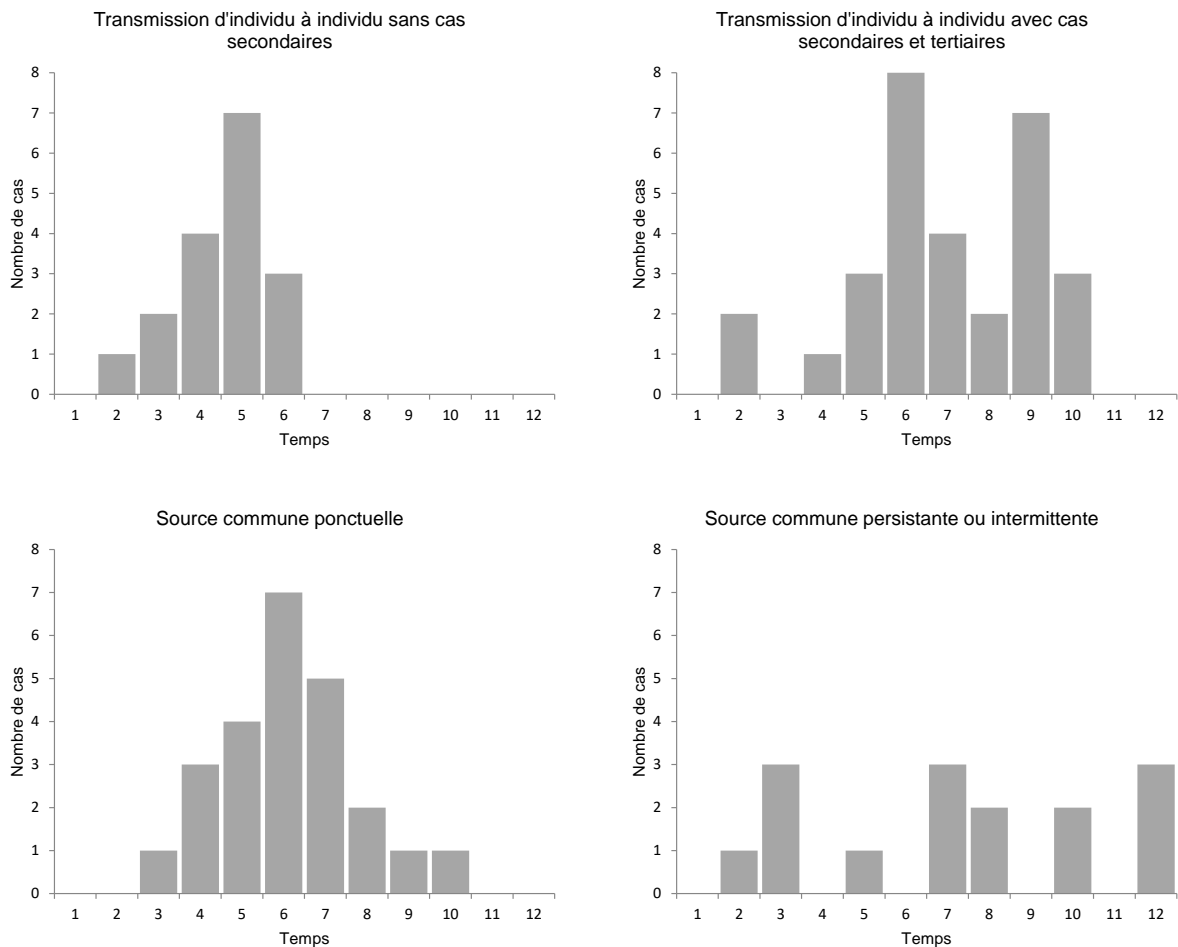
Cette étape permet de tracer la courbe épidémique de l'épisode, qui est très informative

sur le type de contamination (exemples présentés dans la figure 1). Les courbes épidémiques sont souvent représentées par des histogrammes décrivant le nombre de cas en fonction du temps. L'unité de temps utilisée dépend du phénomène étudié, de sa durée d'incubation et de la date d'intervention par rapport au début de l'épisode. L'unité de temps permettant une bonne visualisation doit être inférieure à la période d'incubation, classiquement il s'agit souvent du quart ou du tiers de la période d'incubation connue ou suspectée.

La cartographie des cas (et éventuellement des taux d'attaque) permet la localisation géographique sur une carte, l'identification des zones dans un bâtiment...

Figure 1

Exemples de courbes épidémiques et modes de contamination



Enfin, il est nécessaire de caractériser la population des cas : espèce, sexe, âge, race, type de production...

Cette étape débouche sur une synthèse des données descriptives et un résumé des

informations disponibles à ce stade sur l'agent pathogène en cause, les cas et le milieu (ou l'environnement).

IV - PHASE ANALYTIQUE

1. ÉTAPE 6 : FORMULER DES HYPOTHÈSES

À partir de la synthèse des données descriptives, il est à ce stade possible d'identifier la dynamique du phénomène, les zones et les facteurs de risque potentiels, et de formuler des hypothèses quant à la source et au mode de contamination. Si les hypothèses sont suffisamment étayées, il faut proposer d'éventuelles premières mesures immédiates pour arrêter ou limiter l'extension du phénomène (retrait de la source d'exposition si identifiée).

Si aucune étude complémentaire n'est mise en place, il faut passer au rapport final (étape 10). Sinon, il est utile d'envisager un rapport

intermédiaire allant jusqu'aux hypothèses et formulant les recommandations.

2. ÉTAPE 7 : ÉVALUER LES HYPOTHÈSES PAR UNE ÉTUDE, COMPRENDRE LE PHÉNOMÈNE

Il s'agit de confirmer les hypothèses formulées à l'étape précédente au moyen d'une étude. Le choix du type d'étude dépend de l'objectif à atteindre. S'il s'agit d'identifier l'origine de l'épisode et de retracer les chemins de la contamination, une étude de cas ou une étude amont/aval seront adaptées. S'il s'agit d'identifier les facteurs d'exposition, une étude cas/témoins ou une étude de cohorte seront plus indiquées.

V - PHASE DES FORMULATIONS

1. ÉTAPE 8 : FORMULER DES QUESTIONS DE RECHERCHE

L'épidémiologie d'investigation peut être à l'origine de questions de recherche qui nécessiteront par la suite des études plus approfondies (nombre de sujets plus élevé de façon à avoir des résultats plus robustes, études spécifiques en conditions contrôlées...). Cette étape et les études qui en découlent sortent du cadre de l'investigation en elle-même, mais ne doit pas être négligée si le sujet le justifie. L'étude pourra être menée par d'autres équipes ou par l'équipe d'investigation mais plus tard.

Des résultats provenant d'un cadre de recherche plus formel peuvent aussi être nécessaires avant d'entreprendre une modification du dispositif de surveillance des événements étudiés (modification de la définition du cas, propositions de méthodes

de surveillance programmée, redéfinition de la population à risque), afin d'être en mesure de détecter à l'avenir de manière plus précoce ou plus précise le même type d'événement.

2. ÉTAPE 9 : ÉMETTRE DES RECOMMANDATIONS SUR LES MESURES DE PRÉVENTION ET DE CONTRÔLE

Cette étape est parfois entamée bien en amont, l'étape 6 conduisant souvent à des recommandations. La mise en place effective de ces recommandations et propositions relève des gestionnaires et non plus de l'équipe d'investigation.

Les recommandations doivent être considérées à court, moyen et long termes, en prenant en compte, entre autres, les aspects ci-dessous.

- ❖ **À court-terme**, elles doivent permettre :
 - de diminuer voire supprimer l'exposition : élimination de la source, zones de protection, mesures sanitaires et de biosécurité ;
 - de mettre en place des mesures de biosécurité humaine ;
 - de mettre en place un traitement thérapeutique des cas ;
 - d'améliorer la surveillance et l'alerte : nouvelles définitions de zones de surveillance, nouvelles mesures de vigilance et de remontée d'informations...

- ❖ **À moyen-terme**, elles doivent viser à :
 - mettre en place ou réviser le dispositif de surveillance : échelle, type de surveillance, définition de cas, tests de laboratoire utilisés ;
 - rédiger un guide spécifique de gestion des infections du même type ;
 - identifier et recenser la présence de facteurs de risque ;
 - mettre en place une étude épidémiologique spécifique.

- ❖ **À long-terme**, elles doivent considérer l'opportunité de :
 - mettre en place des mesures de prophylaxie : vaccination, gestion sanitaire ;
 - faire évoluer la réglementation.

3. ÉTAPE 10 : RÉDIGER LE RAPPORT

La structure classique des articles scientifiques (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion) peut être utilisée pour la construction du rapport. Il convient d'y ajouter, à la fin, un chapitre sur les propositions et recommandations émises. D'autres structures peuvent être envisagées en fonction des demandes et du contexte.

Une proposition de plan peut être la suivante :

- ❖ Introduction
 - circonstances et organisme à l'origine de la demande d'investigation ;

- objectif(s) de l'investigation.

- ❖ Matériel et méthodes
 - composition de l'équipe d'investigation ;
 - définition des cas ;
 - protocole de recueil des données : méthode de recherche des cas, dénombrement de la population, méthodes de laboratoire utilisées, protocole de l'éventuelle étude épidémiologique complémentaire ;
 - méthodes d'analyse statistique.

- ❖ Résultats
 - épidémiologie descriptive : caractéristiques de la population à risque, caractéristiques des cas (clinique et résultats d'analyses), taux d'attaque, courbe épidémique, cartographie ;
 - présentation des hypothèses sur l'origine de l'évènement et les facteurs d'exposition ;
 - résultats de l'éventuelle étude mise en place.

- ❖ Discussion
 - mise en perspective des résultats par rapport aux connaissances scientifiques ;
 - regard critique sur la conduite de l'investigation et les outils utilisés ;
 - questions de recherche.

- ❖ Propositions, recommandations, éventuelles mesures de prévention et/ou de contrôle mises en place

- ❖ Références éventuelles

- ❖ Annexes
 - chronogramme du déroulement de l'investigation ;
 - sources d'informations sur l'évènement : personnes et documents.

VI - MISE EN ŒUVRE PRATIQUE

L'investigation a en général lieu sur place, avec les autorités en charge de la gestion sanitaire locale. Classiquement elle commence par l'audit des acteurs, se poursuit par une visite de terrain et se termine par un bilan interne à l'équipe d'investigation.

La phase de restitution comporte souvent une restitution orale « à chaud » suivie d'un rapport. La restitution orale est très souvent incontournable car elle répond à une forte demande des acteurs de terrain et des autorités locales. Il faut trouver des formulations très nuancées n'enfermant pas l'équipe d'investigation dans des prescriptions définitives. Il convient également d'annoncer très clairement que seul le rapport final sera la référence et que cette restitution à chaud n'engage que partiellement l'équipe qui se donne le droit de réfléchir à froid et de modifier quelque

peu ses propositions. Il peut être utile de profiter de cette restitution pour mesurer l'acceptabilité et le réalisme des recommandations préconisées. Si des mesures doivent être prises suite à l'investigation (directement après restitution ou à la lecture du rapport), ces mesures doivent être endossées par l'autorité locale, sur avis de l'équipe d'investigation, et non pas être présentées comme l'application directe des recommandations des référents scientifiques.

L'ensemble de l'équipe d'investigation doit faire preuve de neutralité, d'impartialité, d'écoute, et d'esprit critique. Mais elle doit aussi faire preuve d'ouverture d'esprit, et pouvoir laisser la place au doute, ce qui permet d'envisager tous les scénarios. Une grande réactivité est en général nécessaire.

VII - CONCLUSION

Cette méthode peut s'appliquer à de nombreuses situations moyennant une adaptation de certains termes. Il s'agit d'une trame générique à adapter selon les circonstances, certaines étapes pouvant

être regroupées, déployées dans un ordre différent ou même être supprimées en fonction des objectifs et des possibilités de l'investigation.

BIBLIOGRAPHIE

Desenclos J.C., Vaillant V., Delarocque Astagneau E., Campese C., Che D., Coignard B., Bonmarin I., Levy Bruhl D., de Valk H. - Les principes de l'investigation d'une épidémie dans une finalité de santé publique. *Med. Mal. Infect.*, 2007, **37**, 77-94.

Reingold A.L. - Outbreak investigations-a perspective. *Emerg. Infect. Dis.*, 1998, **4**, 21-27.

World Health Organization - Foodborne disease outbreaks: guidelines for investigation and control. Ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, France, 2008, 146 pages.



Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'ensemble du groupe de travail : Jean-Jacques Bénét, Corinne Danan, Barbara Dufour, Caroline Guitré, Vincent Leclerc, Paul Martin, Virginie Michel, François Moutou et Marc Savey.