

17 juillet 2007 / n° 29-30

## Bilans réguliers de surveillance - Maladies infectieuses *Regular assessments of surveillance - Infectious diseases*

p.253 **Hépatite aiguë A en France en 2006. Première année de surveillance par la déclaration obligatoire**  
*Acute hepatitis A surveillance in France, 2006. First year of mandatory notification*

p.257 **Dépistage de l'hépatite C en France : évaluation de la représentativité du réseau Rena-VHC, 2005**  
*Hepatitis C screening in France: assessment of Rena-VHC surveillance network representativeness, 2005*

p.261 **Le botulisme humain en France, 2003-2006** / *Human botulism in France, 2003-2006*

p.264 **Surveillance du virus West Nile en France dans les départements du pourtour méditerranéen, 2003-2006**  
*Surveillance system of West Nile Virus in the districts of the French Mediterranean coast, 2003-2006*

p.268 **Modifications des fiches de déclaration obligatoire, Juillet 2007**  
*Changes of mandatory notification forms, July 2007*

p.268 **Journées de veille sanitaire, novembre 2007** / *Health surveillance days, November 2007*

## Hépatite aiguë A en France en 2006 Première année de surveillance par la déclaration obligatoire

Elisabeth Couturier (e.couturier@invs.sante.fr)<sup>1</sup>, Marie-José Letort<sup>1</sup>, Anne-Marie Roque<sup>2</sup>, Elisabeth Dussaix<sup>2</sup>, Elisabeth Delarocque-Astagneau<sup>1</sup>

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Centre national de référence Virus des hépatites à transmission entérique, Villejuif, France

### Résumé / Abstract

En raison de son potentiel épidémique, de sa gravité potentielle chez l'adulte et de l'existence d'un vaccin efficace, l'hépatite A justifiait un système national de surveillance. En novembre 2005, l'hépatite A est devenue une maladie à déclaration obligatoire (DO) avec pour objectifs de détecter les cas groupés et d'estimer l'incidence. Les résultats de l'analyse des cas notifiés en 2006 sont présentés.

**Méthodes** – Un cas est défini par la présence d'IgM anti-VHA dans le sérum et doit être notifié par le biologiste ou le médecin à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass). La fiche DO recueille des informations socio-démographiques, cliniques et les expositions à risque (autres cas dans l'entourage, séjour hors métropole, consommation de fruits de mer). Les cas groupés sont investigués par la Ddass.

**Résultats** – En 2006, 1 313 cas ont été notifiés soit un taux d'incidence de 2,15/100 000 habitants. La proportion d'hospitalisation augmentait avec l'âge (33 % < 16 ans à 50 % > 45 ans,  $p < 10^{-3}$ ). Les principales expositions à risque étaient la présence de cas dans l'entourage (48 %) et le séjour hors métropole (41 %). Vingt-neuf pour cent des cas appartenaient à des épisodes de cas groupés. Les principaux épisodes investigués ont concerné les gens du voyage vivant dans des conditions sanitaires précaires ou les enfants en collectivités.

**Discussion** – En 2006, l'incidence des cas notifiés en France correspond à un pays de basse endémicité. Ces résultats renforcent la nécessité de vacciner lors des voyages en zone d'endémie. Ils permettent également de discuter les orientations futures des recommandations (vaccination autour d'un cas dans une famille ou lors de cas groupés).

### *Acute hepatitis A surveillance in France, 2006 - First year of mandatory notification*

*A national surveillance of acute hepatitis A is justified due to the risk of outbreaks, the increased severity of infection among adults and the availability of an efficient vaccine. In November 2005, acute hepatitis A became a notifiable disease. The objectives were to detect outbreaks and to estimate incidence rates. Analysis of cases reported in 2006 is presented.*

**Methods** – A case defined by a positive IgM-anti HAV is notified by the laboratory or the clinician to the district health department (Ddass). Information collected on the notification form includes demographic characteristics, clinical information and exposure history (other cases among close contacts, travel outside mainland France, seafood consumption). Outbreaks are investigated by the district health departments.

**Results** – In 2006, 1 313 cases were notified giving an incidence rate of 2.15/100 000 population. The proportion of hospitalized cases increased with age (33% < 16 years old to 50% > 45 years,  $p < 10^{-3}$ ). The main risk exposures were other cases among close contacts (48%) and travel outside mainland France (41%). Twenty-nine percent of the cases were part of outbreaks. The main investigated outbreaks were among travelling communities living in sites with poor sanitation and among children attending nursery or special needs schools.

**Discussion** – In 2006, the reported acute hepatitis A incidence in France characterizes a country with a low level of endemicity. These results reinforce the current immunization recommendation among persons travelling to HAV endemic countries and will guide future recommendations (immunization of family contacts or to control outbreaks).

### Mots clés / Key words

Hépatite aiguë A, surveillance, déclaration obligatoire, France / *Acute hepatitis A, surveillance, mandatory notification, France*

L'hépatite A est une infection aiguë d'évolution le plus souvent favorable. En raison de l'excrétion fécale du virus, le mode de transmission est de type féco-oral à l'origine de contamination par contact direct de personne à personne. La contamination peut être indirecte par consommation d'eau contaminée, de coquillages crus/peu cuits et récoltés en eau insalubre ou par ingestion d'aliments contaminés par un préparateur infecté mais aussi contaminé pendant la culture, la récolte ou avant la distribution (salade, tomates, oignons frais, myrtilles, fraises/framboises surgelées) [1].

Après une incubation silencieuse de quatre semaines en moyenne (15-50 jours), l'hépatite A se manifeste par des signes généraux suivis d'un ictère. Elle peut aussi être asymptomatique en particulier chez l'enfant de moins de six ans (70 %) [2]. La sévérité de la maladie augmente avec l'âge avec une évolution possible vers une hépatite fulminante (léthalité 0,1 %-0,3 % ; 1,8 % parmi les plus de 50 ans [3].

En France avec l'amélioration des conditions d'hygiène, l'incidence de l'hépatite A a fortement diminué ces dernières décennies [4]. Après l'arrêt de la déclaration obligatoire (DO) en 1984, les données épidémiologiques provenaient essentiellement d'un réseau de surveillance (Réseau sentinelles) qui n'a plus permis d'estimer l'incidence avec une précision suffisante à partir de la fin des années quatre-vingt-dix [5]. L'hépatite aiguë A justifiait un système national de surveillance et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France s'est prononcé en faveur d'un retour à la DO (séance du 26 novembre 2004) devenue effective en novembre 2005.

Les objectifs de cette surveillance sont :

- 1) la détection des cas groupés au niveau départemental afin de prendre rapidement les mesures de contrôle ;
- 2) l'estimation des taux d'incidence et leurs tendances au niveau départemental et national ;
- 3) la description de l'évolution des distributions des cas par classe d'âge et des expositions à risque pour guider les politiques de prévention.

L'objectif de cet article est de présenter les résultats de l'analyse des cas notifiés en 2006, première année de la DO.

## Méthodes

Un cas est défini par la présence d'IgM anti-VHA dans le sérum. Tout cas doit être signalé à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) et notifié par le déclarant (biologiste ou médecin) à l'aide d'une fiche. Les fiches complétées et validées sont ensuite adressées à l'InVS.

La fiche recueille des items socio-démographiques (âge, sexe, département de domicile), biologiques (date IgM VHA(+), ALAT), cliniques (symptômes, ictère, hospitalisation) et les expositions à risque dans les deux à six semaines précédant le diagnostic (autre cas dans l'entourage, enfant < 3 ans au domicile, travail/fréquentation d'une crèche ou d'un établissement pour personnes handicapées, séjour hors métropole, consommation de fruits de mer).

Des cas groupés sont suspectés lorsque l'item « autre cas dans l'entourage » est coché, lorsque deux cas ou plus sont signalés dans certaines collectivités d'enfants (crèche, garderie, école maternelle, établissement pour personnes handicapées), dans un village/ville/quartier en moins de deux à trois semaines, par un même laboratoire ou par plusieurs laboratoires géographiquement proches. La détection de cas groupés nécessite une investigation pour mesurer l'ampleur du phénomène et identifier le mode de transmission. Dans le cadre de ces investigations, les laboratoires ont été sollicités pour adresser des échantillons de sérum, selles ou salive au Centre national de référence (CNR) pour recherche du génome viral et analyse phylogénique. Cette dernière permet de confirmer le lien épidémiologique lorsque les souches présentent une homologie de 100 % sur la portion génétique étudiée [6]. Pour l'analyse, une variable, appartenance ou non du cas à un épisode de cas groupés, a été construite à partir des résultats d'investigation.

La qualité et la réactivité du système ont été évaluées par la proportion de remplissage des différents items de la fiche et par le délai entre les dates de diagnostic et de notification.

Pour le calcul des taux d'incidence des cas notifiés, les estimations de la population en 2004 sont issues de l'Institut national de la statistique et des études économiques.

## Résultats

### Qualité et réactivité du système

Les proportions de remplissage de la plupart des items dépassaient 90 %. Globalement, 3 % (35/1 313) des fiches n'avaient aucune des expositions à risque complétées. Au total, 76 % des cas ont été notifiés dans un délai inférieur ou égal à une semaine après la date du diagnostic IgM(+).

### Nombre de cas notifiés et taux d'incidence global

En 2006, 1 313 cas ont été notifiés, 1 295 en France métropolitaine et 18 dans les départements d'outre-mer (3 en Guadeloupe, 1 en Martinique, 3 en Guyane, 11 à la Réunion). Le taux d'incidence des cas notifiés en métropole était de 2,15/100 000 habitants.

### Distribution géographique

Six départements n'ont notifié aucun cas (Ardenes, Haute-Corse, Côte-d'Or, Doubs, Haute-Marne, Vendée) et quatre départements plus de 50 cas (Bouches-du-Rhône, Hérault, Puy-de-Dôme, Rhône). Les départements ayant les incidences notifiées les plus élevées, plus de 10 cas pour 100 000 habitants, étaient le Puy-de-Dôme (17,5), l'Indre (15,6) et le Cantal (10,1) (figure 1).

### Distribution mensuelle

Presque un tiers des cas (420/1 313) a été notifié pendant les mois de septembre/octobre (figure 2).

### Caractéristiques des cas

L'âge des cas variait de moins d'un an à 96 ans avec une moyenne à 22,6 ans et une médiane à 16 ans. Pour chaque classe d'âge, la proportion d'hommes était toujours supérieure à celle des femmes avec en particulier, dans la classe d'âge 26-45 ans, 69 % d'hommes comparés à 31 % de femmes ( $p < 10^{-3}$ ).

Parmi les enfants, les taux d'incidence des cas notifiés pour 100 000 habitants étaient de 5,24 parmi les < 5 ans et de 5,59 parmi les 6-15 ans. Parmi les adultes, les taux d'incidence étaient plus élevés chez les hommes (figure 3).

Globalement, 76 % des cas avaient un ictère associé ou non à des symptômes aspécifiques (asthénie, anorexie, fièvre, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), 20 % des symptômes aspécifiques sans ictère et 4 % n'avaient ni ictère ni symptômes.

Figure 1 Distribution des taux d'incidence des cas notifiés d'hépatite aiguë A par département métropolitain de résidence, France, 2006  
Figure 1. Incidence rates of notified acute hepatitis A cases by district area of residence, France, 2006

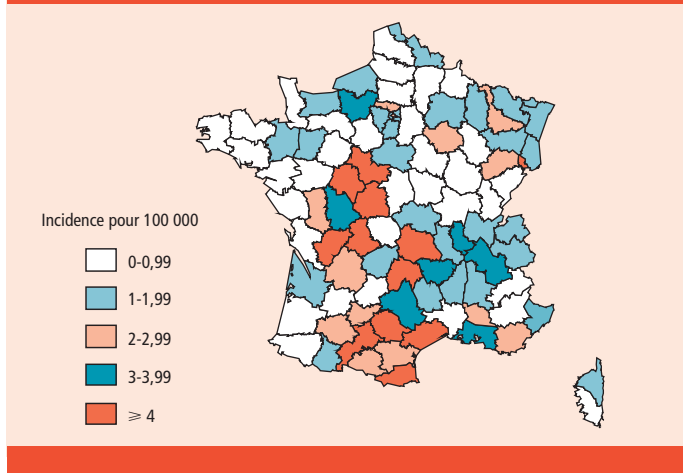
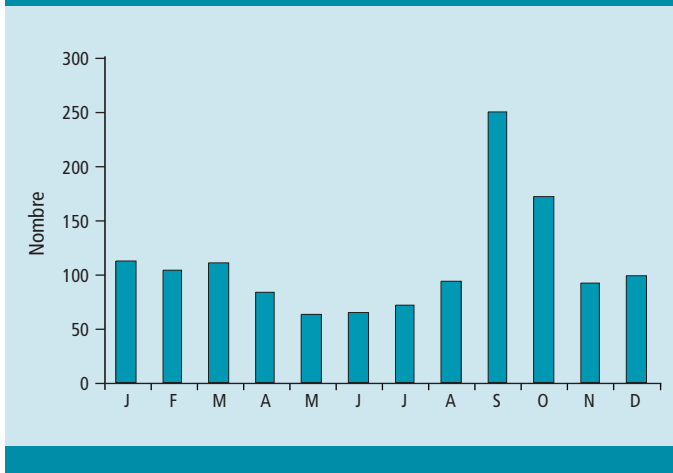
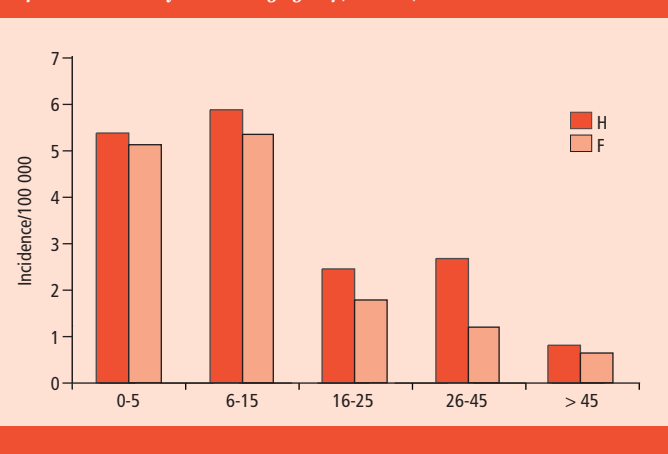


Figure 2 Distribution du nombre de cas d'hépatite aiguë A notifiés par mois de diagnostic, France, 2006  
Figure 2. Distribution of the number of notified acute hepatitis A cases by month of diagnosis, France, 2006



**Figure 3** Taux d'incidence des cas notifiés d'hépatite aiguë A par sexe et classe d'âge, France, 2006 / **Figure 1** Incidence rate of notified acute hepatitis A cases by sex and age group, France, 2006



Trente-huit pour cent des cas ont été hospitalisés. La proportion d'hospitalisation augmentait avec l'âge, 33 % des moins de 16 ans, 42 % des 16-45 ans et 50 % des plus de 45 ans ( $p < 10^{-3}$ ). La distribution de la symptomatologie clinique des cas par classe d'âge est présentée dans le tableau 1.

### Expositions à risque (non mutuellement exclusives)

Globalement, 48 % des cas avaient d'autres cas dans leur entourage dont 75 % dans leur famille, 11 % dans une collectivité d'enfants et 24 % dans d'autres lieux (plus de la moitié vivant sur des sites d'accueil pour les gens du voyage). Un séjour hors métropole a été retrouvé pour 41 % des cas. Parmi ceux-ci, 53 % ont voyagé au Maghreb, 25 % en Afrique subsaharienne, 11 % en Europe dont plus de 80 % en Europe du Sud ou de l'Est, 2 % dans les DOM/TOM et 9 % dans un pays d'Asie ou des Amériques. Parmi les autres expositions à risque, 29 % des cas avaient un enfant < 3 ans à domicile, 20 % avaient consommé des fruits de mer dont 61 % des huîtres, 3 % et 1 % fréquentaient ou travaillaient respectivement dans un établissement pour personnes handicapées ou une crèche. La

distribution des expositions à risque par classe d'âge est présentée dans le tableau 1. Plus de la moitié des cas de moins de 16 ans comparés aux autres classes d'âge ont déclaré la présence de cas dans leur entourage. La consommation de fruits de mer était plus fréquente parmi les plus de 16 ans.

Après exclusion des 35 cas pour lesquels la rubrique exposition à risque n'avait pas été complétée, la proportion de cas pour lesquels aucune exposition à risque n'a été retrouvée était de 12 % (159/1278).

La comparaison, parmi les cas âgés de  $\leq 15$  ans et ceux de  $> 16$  ans, de l'évolution mensuelle du nombre de cas ayant voyagé montrait une même tendance (augmentation de juin à septembre puis chute brutale les deux mois suivants) (figure 4). Parmi les cas n'ayant pas voyagé, une petite tendance à l'augmentation entre août et novembre a été observée parmi les  $\leq 15$  ans.

### Typage des souches envoyées au CNR

Parmi les 145 sérums adressés au CNR pour génotypage, plus de 70 % d'entre eux provenaient de six départements confrontés à des épisodes de cas

groupés (27, 36, 37, 57, 63, 87). La distribution des génotypes était la suivante : III A (76), I A (23), I B (20) et III B (1). Le génome n'a pas pu être amplifié dans 25 sérums. L'avidité des IgG anti-VHA réalisée sur 13 de ces 25 sérums a permis d'exclure le diagnostic d'hépatite aiguë A.

Une DO a été retrouvée pour 64 % (93/145) des souches typées. Parmi les 76 génotypes III A, 56 ont été notifiés par une DO ; une seule mentionnait un séjour hors métropole (Italie).

### Cas groupés d'hépatite aiguë A

Parmi les 1 313 cas notifiés, 376 soit 29 % appartenaient à des épisodes de cas groupés. Par département de notification, le nombre de cas liés à un épisode variait de 2 à 56. Parmi ces cas, 283 soit 75 % étaient âgés de moins de 16 ans.

Trois types d'épisodes investigués sont décrits ; cas groupés dans des populations vivant dans des conditions sanitaires précaires, cas groupés dans des établissements scolaires et cas groupés dans des établissements pour personnes handicapées.

#### Populations vivant dans des conditions sanitaires précaires

Dix-huit Ddass<sup>1</sup> ont été confrontées, soit ponctuellement soit tout au long de l'année 2006 à des épisodes de cas groupés touchant des populations vivant sur des sites d'accueil pour gens du voyage dans des conditions sanitaires très précaires.

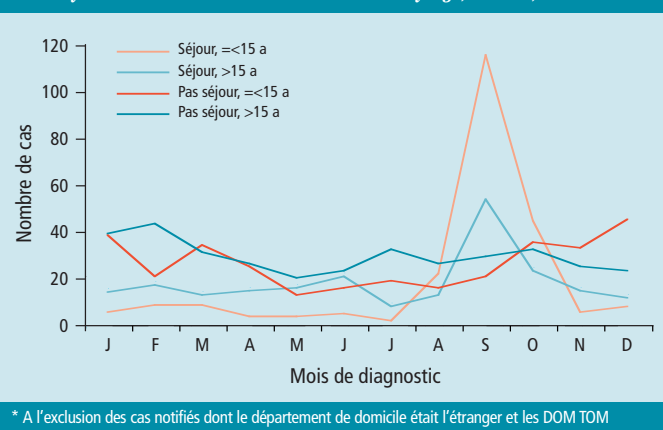
Les investigations ont permis de déterminer des caractéristiques communes : une investigation rendue plus difficile par un signalement à la Ddass le plus souvent tardif, des difficultés pour déterminer la taille de la population et les caractéristiques de la population exposée en raison d'une grande mobilité au sein d'un même département ou d'un département à l'autre, une proportion importante d'enfants de moins de 15 ans (35 % à 50 %), une majorité de cas parmi les enfants, l'existence de liens familiaux entre les cas, l'absence ou le mauvais état des équipements sanitaires et/ou des prises d'eau potable sur les sites d'accueil. A chaque fois, des recommandations ont été faites pour améliorer les conditions sanitaires.

**Tableau 1** Caractéristiques et expositions à risque des cas notifiés d'hépatite aiguë A par classe d'âge, France, 2006 / **Table 1** Characteristics and at risk exposures of notified acute hepatitis A cases by age group, France, 2006

	0-5 ans N = 219 % <sup>1</sup>	6-15 ans N = 434 % <sup>1</sup>	16-25 ans N = 166 % <sup>1</sup>	26-45 ans N = 326 % <sup>1</sup>	> 45 ans N = 168 % <sup>1</sup>	Total N = 1 313 % <sup>1</sup>
<b>Clinique</b>						
Ictère (seul ou associé à autres symptômes aspécifiques <sup>2</sup> )	73	81	79	79	61	76
Symptômes <sup>2</sup> (sans ictère)	18	17	16	18	32	20
Absence d'ictère ou symptôme	9	2	5	3	8	4
<b>Hospitalisation</b>	22	38	52	37	50	38
<b>Expositions à risque</b>						
Cas entourage	75	38	52	37	50	38
Séjour hors métropole	37	61	36	33	13	48
Enfant < 3 ans à domicile	50	45	49	38	31	41
Consommation fruits de mer	3	40	17	23	7	29
Travail/fréquentation :						
- établissement pour handicapés	0	3	2	4	5	3
- crèche	3	0,3	1	1	1	1
<b>Inclus dans épisode « identifié » de cas groupés</b>	53	38	19	16	5	29

<sup>1</sup> Pourcentages calculés pour les cas renseignés ; <sup>2</sup>asthénie, anorexie, fièvre, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée.

**Figure 4** Distribution mensuelle des cas notifiés\* d'hépatite aiguë A par notion de séjour hors France métropolitaine et par âge ( $\leq 15$  ans,  $> 16$  ans), France, 2006 / **Figure 1** Monthly distribution of notified acute hepatitis A cases by travel outside mainland France and by age, France, 2006



\* A l'exclusion des cas notifiés dont le département de domicile était l'étranger et les DOM TOM

<sup>1</sup> 11, 15, 16, 36, 37, 41, 45, 49, 51, 57, 62, 63, 66, 72, 79, 81, 86, 87.

### Établissements scolaires

Deux cas, signalés à la Ddass de l'Hérault quelques jours après le diagnostic, sont survenus à un mois d'intervalle dans une même classe d'une école maternelle. Les mesures d'hygiène dans l'école ont pu être mises en œuvre rapidement. Cet épisode a débuté en maternelle et s'est étendu aux autres écoles par l'intermédiaire des fratries des cas de la maternelle (23 cas de janvier à avril 2006, 19 enfants, 4 adultes).

En novembre 2006, 10 cas d'hépatite A ont été notifiés à la Ddass de l'Eure parmi des enfants âgés de 10 à 15 ans dont 6 dans un délai de moins d'une semaine après le diagnostic. Tous avaient une date de début des signes identique (semaine 46) et fréquentaient un même collège. La seule exposition commune était de manger régulièrement à la cantine. Une enquête cas témoins a permis de suspecter du pâté dans lequel des coliformes avaient été trouvés en excès lors d'un prélèvement systématique. Parmi le personnel de cuisine, les sérologies IgM anti-VHA étaient négatives. Tous les cas avaient un génotype identique IB. Une mise en conformité de la cuisine du collège a été recommandée. Quatre cas secondaires et un cas tertiaire sont survenus dans les familles des cas.

### Établissements pour l'enfance handicapée

La Ddass de Meurthe-et-Moselle a reçu le même jour une notification chez un éducateur d'un établissement pour l'enfance handicapée et le signalement chez un enfant de 11 ans fréquentant ce même établissement. Il s'agissait d'un externat accueillant 90 enfants de 3 à 15 ans et 64 membres du personnel dont 24 en contact avec les enfants (14 éducateurs, 10 paramédicaux). La vaccination a été proposée aux enfants et à tout le personnel [7]. Les parents de huit enfants ont refusé. Deux autres cas, un éducateur ayant refusé la vaccination et une personne travaillant à la cuisine, ont été contaminés et diagnostiqués respectivement sept et huit semaines après le début des signes du premier cas.

La Ddass du Tarn-et-Garonne a reçu le signalement, par l'infirmière d'un établissement pour l'enfance handicapée, d'un deuxième cas d'hépatite A chez une enfant de 10 ans. Le premier cas avait été diagnostiqué quatre semaines auparavant (enfant de 11 ans). Les deux cas partageaient la même chambre. L'établissement était un internat accueillant 12 enfants (7 à 16 ans) ayant des troubles du comportement, 9 personnes y travaillaient dont deux infirmières. La mise en place et le suivi des mesures d'hygiène renforcées ont été assurés par les infirmières, la vaccination a été recommandée [7]. Aucun autre cas n'a été signalé.

### Discussion

En 2006, la surveillance de l'hépatite aiguë A par la DO a permis d'estimer un taux d'incidence des cas notifiés en France métropolitaine de 2,15 cas pour 100 000 habitants correspondant à une incidence d'un pays de basse endémicité. Cette incidence est proche de celles observées dans d'autres pays européens, la Suisse (2,30), l'Allemagne (2,06), l'Angleterre et le Pays-de-Galles (1,96), l'Espagne (1,92) mais différente des incidences au Danemark (1,36)

et Pays-Bas (1,60) (incidences moyennes des cas notifiés 2001-2003) [8]. Il faut souligner néanmoins que la définition de cas n'est pas uniforme d'un pays à l'autre.

Le nombre de cas notifiés recensés est une sous-estimation du nombre réel d'infections par le VHA car d'une part l'infection peut être asymptomatique ou pauci-symptomatique et ne pas conduire à une consultation et d'autre part l'exhaustivité du système est encore inconnue. A l'inverse, certains cas notifiés peuvent ne pas être des cas d'hépatite aiguë A. En effet, la présence d'IgM anti-VHA dans le sérum en particulier parmi les cas les plus âgés peut correspondre à une réactivation polyclonale d'une contamination ancienne surtout en l'absence de signe typique d'infection [9]. En raison de la définition de cas basée sur un critère biologique, il existe peut-être une surestimation du nombre de cas parmi les plus âgés (60 ans et plus) bien qu'ils ne représentent que 4 % des cas notifiés.

La moitié des cas notifiés étaient âgés de moins de 16 ans et les incidences les plus élevées ont été retrouvées dans cette population. Ce groupe d'âge est le plus touché en raison de la transmission féco-orale du virus, favorisée au sein des familles et des collectivités surtout chez les plus jeunes (apprentissage/non respect des règles d'hygiène, infection asymptomatique ou pauci-symptomatique plus fréquente). D'autre part, de nombreux cas groupés sont survenus dans des populations vivant sur des sites d'accueil dans des conditions sanitaires précaires et parmi lesquelles la proportion d'enfants de moins de 16 ans est élevée.

Parmi les 26-45 ans, le taux d'incidence deux fois plus élevé chez les hommes que les femmes pourrait être expliqué par des cas survenant dans deux populations à risque d'hépatite A, les usagers de drogues et les hommes ayant des rapports homosexuels [10]. Les hommes ont déclaré moins souvent que les femmes la présence d'autres cas dans l'entourage (26 % vs. 48 %) ou la présence d'enfant à domicile (19 % vs. 31 %). Contrairement à d'autres pays (Royaume-Uni, États-Unis), les informations concernant l'orientation sexuelle ou l'usage de drogues ne sont pas recueillies en raison de l'anticipation d'une mauvaise complétude dans le cadre d'une DO.

Les expositions à risque sont bien documentées sur les fiches DO avec seulement 3 % d'entre elles sans aucune information. Un tiers des cas notifiés a été diagnostiqué pendant les mois de septembre/octobre et 41 % des cas ont déclaré avoir séjourné hors métropole dans les deux à six semaines précédant le diagnostic. Les séjours estivaux en zones d'endémie sont probablement responsables de l'augmentation des cas en septembre/octobre mais il n'y a pas ensuite d'augmentation nette en faveur d'une importante transmission secondaire à partir de ces cas importés.

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez les adultes non immunisés et les enfants de plus d'un an voyageant en zone d'endémie [7]. Certains voyageurs peuvent ne pas se percevoir comme à risque pour eux-mêmes ou leurs enfants en particulier les personnes originaires d'un pays de haute endémicité retournant dans leur pays

d'origine pour les vacances d'été. Le coût élevé de la vaccination peut également représenter un obstacle. A Amsterdam, une vaccination ciblée est proposée depuis 1998 aux enfants âgés de moins de 16 ans d'origine turque ou marocaine [11].

Le système de surveillance de l'hépatite A a répondu au premier objectif, détection des cas groupés au niveau départemental malgré une moins bonne réactivité lors de leurs survenues dans des populations vivant sur des sites d'accueil pour gens du voyage dans des situations sanitaires précaires. De nombreux épisodes ont été investigués dans ces populations en particulier dans les départements ayant les incidences les plus élevées. Ils ont permis de déterminer des caractéristiques communes permettant d'étayer l'hypothèse dans la plupart des cas d'une transmission interhumaine favorisée par de mauvaises conditions sanitaires. L'amélioration des conditions sanitaires a été recommandée et la question de l'opportunité de la vaccination lors de cas groupés a été posée à de nombreuses reprises par les acteurs de terrain.

En conclusion, la surveillance de l'hépatite aiguë A par la déclaration obligatoire a permis d'estimer l'incidence, de décrire les groupes à risque et d'investiguer des cas groupés. La présentation de l'ensemble de ces données épidémiologiques au Comité Technique des vaccinations va susciter la mise en place d'un groupe de travail permettant de contribuer à la politique vaccinale.

### Remerciements

Nous tenons à remercier l'ensemble des cliniciens, biologistes, infirmières et médecins des Ddass, les Cire de même que toutes les personnes qui ont participé au recueil des données et aux investigations.

### Références

- [1] Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28:101-11.
- [2] Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE. Hepatitis A in day-care centers: a community wide assessment. *N Engl J Med* 1980; 302:1222-7.
- [3] Heymann DL. *Control of Communicable Diseases manual*, 18th Edition.
- [4] Joussemet M, Depaquit J, Nicand E, et al. Effondrement de la séroprévalence de l'hépatite virale A chez les jeunes français. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23:447-52.
- [5] Couturier E, Delarocque-Astagneau E, Vaillant V, Desenclos JC. Surveillance de l'hépatite A en France au cours des vingt dernières années : les données actuelles ne permettent pas d'estimer le taux d'incidence. *Bull Epidemiol Hebd* 2005; 5:17-8.
- [6] Mackiewicz V, Marchadier A, Roque-Afonso AM, Nicand E, Fki-Berrajah L, Dussaix E. Assessment of the SSCP analysis for HAV outbreak investigation. *J Med Virol* 2005; 76:271-8.
- [7] Calendrier vaccinal 2006 Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. *Bull Epidemiol Hebd* 2006; 29-30:211-26.
- [8] Ward M, Borgen K, Muehlen M. Hepatitis A vaccination policy for travellers to Egypt in eight European countries, 2004. *Eurosurveillance* 2006; 11:37-39.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention. Positive test results for acute hepatitis A virus infection among persons with no recent history of acute hepatitis - United States, 2000-2004. *MMWR* 2005; 54:453-6.
- [10] Delarocque-Astagneau E, Valenciano M, Dariosecq JM, Rousselle C, Bouvet E, Laporte A. Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000. *BEH* 2001; 44:207-9.
- [11] Sonder GJB, Bovée LPMJ, Baayen TD, Coutinho RA, van den Hoek JAR. Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, The Netherlands (1992-2004). *Vaccine* 2006; 24:4962-8.

# Dépistage de l'hépatite C en France : évaluation de la représentativité du réseau Rena-VHC, 2005

Emilie Poirier, Christine Meffre (c.meffre@invs.sante.fr), Yann Le Strat, Corinne Pioche, Marie-José Letort, Laure Fonteneau, Elisabeth Delarocque-Astagneau  
Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

## Résumé / Abstract

**Introduction** – En France, la surveillance des activités de dépistage de l'hépatite C est réalisée depuis 2000 par un réseau de laboratoires volontaires (Rena-VHC). Afin d'évaluer la représentativité des résultats de ce réseau, une enquête complémentaire a été réalisée en 2006.

**Méthodes** – Cette enquête a été réalisée à partir d'un échantillon aléatoire de laboratoires. La prise en compte du plan d'échantillonnage et un redressement ont permis d'obtenir des estimations nationales concernant l'activité de dépistage en 2005. Les données de Rena-VHC ont été collectées selon le protocole habituel. La représentativité a été évaluée en comparant les indicateurs (nombre moyen de sérologies anti-VHC, proportions de sérologies positives appelées IGP) calculés pour Rena-VHC et estimés pour l'ensemble des laboratoires.

**Résultats** – Le nombre total de sérologies réalisées par les laboratoires français est estimé à 5,5 millions de tests (IC95 % : 4,6 millions-6,5 millions). Concernant les laboratoires publics, la moyenne des sérologies par laboratoire Rena-VHC (3 889 tests) est comprise dans l'IC95 % : (2 320 tests - 5 462 tests) des estimations nationales. De même, l'IGP de Rena-VHC (3,6 %) est inclus dans les estimations nationales : IC95 % (3,0 % - 4,1 %). Concernant les laboratoires privés, la moyenne des sérologies effectuées par laboratoire Rena-VHC (1 745 tests) est supérieure aux estimations nationales : l'IC95 % (633 tests - 844 tests) tandis que l'IGP de Rena-VHC (1,6 %) est inférieur : IC95 % (1,7 % - 2,1 %).

**Conclusion** – Bien que conçu pour un objectif différent (suivi des tendances du dépistage) Rena-VHC apparaît un bon outil d'estimation de l'activité de dépistage pour les laboratoires publics. En revanche, il ne se révèle pas performant pour les laboratoires privés.

## Hepatitis C screening in France: assessment of Rena-VHC surveillance network representativeness, 2005

**Introduction** – In France, a sentinel laboratory based surveillance network (Rena-VHC) based on laboratories was implemented in 2000 in order to monitor trends of hepatitis C screening. In order to assess the representativeness of this surveillance, a specific survey was performed in 2006.

**Methods** – A random sample of laboratories was used. The sampling design was taken into account and national weighted estimates of hepatitis C screening indicators (number of anti-HCV serological tests performed, proportion of positive serological tests called IGP) were obtained. The study period was 2005. During that year, data from Rena-VHC were collected following the usual surveillance guidelines. Representativeness was assessed comparing indicators calculated for Rena-VHC and estimated for the overall French laboratories.

**Results** – An estimated 5.5 million of serological tests (IC95%: 4.6million-6.5million) were performed by the overall French laboratories. Regarding public laboratories, the mean number of serological tests performed by a Rena-VHC laboratory (3889 tests) was included in the 95%CI (2320 tests - 5462 tests) national estimates. Similarly, IGP calculated for Rena-VHC (3.6%) was among the national estimates: 95%CI (3.0% - 4.1%). Regarding private laboratories, the mean number of serological tests performed by a Rena-VHC laboratory (1745 tests) was greater than national estimates: 95%CI (633 tests - 844 tests) whereas IGP calculated for Rena-VHC (1.6%) was lower: 95%CI (1.7% - 2.1%).

**Conclusion** – Although designed for a different objective, Rena-VHC surveillance network seems an adequate tool to assess hepatitis C screening performed in public laboratories. On the opposite, it does not seem to fit to screening performed in the private laboratories.

## Mots clés / Key words

Hépatite C, VHC, dépistage, surveillance, représentativité, France / Hepatitis C, HCV, screening, surveillance, representativeness, France

## Introduction

En France, au milieu des années 1990, le contexte épidémiologique de l'infection due au virus de l'hépatite C (VHC) était caractérisé par une prévalence de la séropositivité vis-à-vis des anticorps anti-VHC estimée à 1,05 % en population générale, et chez les personnes dépistées positives, par un niveau de connaissance faible (23 %) de leur statut séropositif. Par la suite, des mesures de prévention de l'infection à VHC ont été mises en place par les pouvoirs publics ; des recommandations ont été faites concernant le dépistage [1,2] et un programme national de lutte contre l'hépatite C a été instauré en 1999, comportant notamment la mise en place d'une surveillance de l'hépatite C [3].

Dans ce contexte, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a mis en place en 2000 un réseau de surveillance volontaire de l'activité de dépistage de l'hépatite C (réseau Rena-VHC) basé sur des laboratoires d'analyses de biologie médicale (LABM) hospitaliers, privés et répartis dans toute la France. L'objectif de

cette surveillance était d'étudier les tendances et les variations saisonnières de l'activité de dépistage du VHC en France [4,5]. Afin d'évaluer si les résultats obtenus par Rena-VHC reflètent la situation nationale, nous avons mené une enquête auprès des LABM pour examiner la représentativité du réseau.

## Matériel et Méthode

### Échantillonnage et organisation

Une enquête rétrospective nationale concernant l'activité de dépistage du VHC en 2005 a été réalisée à partir d'un échantillon aléatoire de LABM publics et privés. Les données de Rena-VHC ont été collectées selon le protocole habituel de surveillance.

Pour avoir un effectif suffisant de LABM dans chacune des 23 régions françaises, un minimum de 450 LABM était requis. Des enquêtes du même type ayant mis en évidence un taux de participation de 60 % après deux relances, il a été convenu de tirer au sort environ 750 laboratoires parmi les 4 478 recensés dans une base de sondage établie par

l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) en 2005.

La base de sondage a été stratifiée selon l'inter-région téléphonique (cinq inter-régions en France métropolitaine et les DOM) et le statut du laboratoire (privé, public et dépendant du service de santé des armées). Un total de 18 strates a été ainsi constitué dans lesquelles des LABM ont été tirés au sort avec des fractions de sondage à allocations proportionnelles.

Une version simplifiée du questionnaire de Rena-VHC a été adressée aux LABM sélectionnés. Deux relances (courrier et téléphonique) ont été effectuées auprès des non-répondants.

### Définitions

Les définitions utilisées pour cette enquête sont celles en vigueur dans Rena-VHC.

**Test de dépistage** : recherche des anticorps anti-VHC (technique ELISA) sur un prélèvement sanguin d'une personne se présentant au laboratoire pour la première fois.

**Test de contrôle** : recherche des anticorps anti-VHC (technique différente du test de dépistage) ou test de recherche de l'ARN viral (PCR qualitative) pratiquée sur un deuxième prélèvement sanguin en cas de test de dépistage positif ou douteux.

**Activité globale** : nombre de tests sérologiques anti-VHC (dépistage, contrôle et indication non précisée) réalisés sur l'année 2005. L'activité globale moyenne a été obtenue en divisant l'activité globale par le nombre de laboratoires.

**Activité de contrôle** : nombre de tests de contrôle, toutes techniques confondues (ELISA, Immunoblot ou PCR), effectués sur l'année 2005. L'activité de contrôle moyenne a été obtenue en divisant l'activité de contrôle par le nombre de laboratoires.

**Indicateur global de positivité (IGP)** : rapport du nombre de tests anti-VHC positifs (dépistage, contrôle et indication non précisée) sur l'activité globale.

**Indicateur de contrôle de positivité (ICP)** : rapport du nombre de tests de contrôle positifs sur l'activité globale.

## Analyses

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata version 9. Les indicateurs définis préalablement ont été calculés pour Rena-VHC et estimés à partir de l'échantillon aléatoire pour l'ensemble des LABM de France, en prenant en compte le plan de sondage (stratifications, poids de sondage) et en effectuant un redressement par post-stratification. Pour les LABM publics (incluant les 3 laboratoires dépendant du service de santé des armées), la post-stratification s'est effectuée en fonction du nombre total de coefficients B (coefficient de cotation des actes de biologie) de chaque laboratoire en utilisant la base SAE (Statistiques annuelles des établissements) de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) stratifiée par zone d'étude et d'aménagement du territoire (Zeat). Pour les laboratoires privés, la base de données du Système national d'informations interrégimes de l'assurance maladie (Sniiram) comportant le nombre de coefficients B relatif aux sérologies anti-VHC réalisées par région a permis le redressement.

L'échantillon de l'enquête nationale comprenant un certain nombre de LABM participant aussi à Rena-VHC, il n'y avait pas indépendance des deux groupes, c'est pourquoi aucun test statistique de comparaison n'a été utilisé. La comparaison entre les LABM de Rena-VHC et l'ensemble des LABM de France s'est faite entre la valeur des indicateurs calculée pour le réseau et les valeurs estimées des bornes de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) pour l'ensemble des LABM.

## Résultats

### Laboratoires participants

Un échantillon de 749 LABM a été constitué pour l'enquête nationale. Ils étaient répartis en 650 (86,8 %) laboratoires privés, 96 (12,8 %) publics et 3 (0,4 %) dépendant du service de santé des armées. Parmi ces 749 laboratoires, 468 (62 %) ont parti-

cipé à l'enquête dont 402 (85,9 %) privés, 63 (13,5 %) publics et 3 (0,6 %) des armées. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de participation des LABM publics (66 %) et des LABM privés (62 %). La répartition du nombre des participants dans les inter-régions était assez homogène (tableau 1), sauf pour les DOM où elle était nettement inférieure (39 %). Concernant Rena-VHC, 208 laboratoires ont participé à la surveillance en 2005, répartis en 103 publics (50 %) et 105 privés (50 %).

**Tableau 1 Répartition interrégionale du nombre de LABM tirés au sort et participant à l'enquête nationale en 2005** / *Table 1 Inter-regional distribution of sampled and participant laboratories to the national survey in 2005*

Interrégions téléphoniques et DOM	Nombre de LABM tirés au sort	Nombre de LABM participant
Ile-de-France (01)	152	87 (57 %)
Nord-Ouest (02)	103	72 (70 %)
Nord-Est (03)	141	100 (71 %)
Sud-Est (04)	224	126 (56 %)
Sud-Ouest (05)	106	74 (70 %)
DOM	23	9 (39 %)
<b>Total</b>	<b>749</b>	<b>468 (62 %)</b>

### Activité globale

A partir de l'échantillon, l'activité globale des 4 478 laboratoires français a été estimée à 5,5 millions IC95 % (4,6 millions - 6,5 millions) de tests sérologiques anti-VHC en 2005, dont 2,3 millions [IC95 % : 1,6 million - 3,1 millions] réalisés par les 586 LABM publics et 3,2 millions [IC95 % : 2,6 millions - 3,7 millions] effectués par les 3 892 LABM privés. A titre

indicatif, l'activité globale des 208 laboratoires de Rena-VHC représentait 583 820 tests.

La comparaison des deux groupes de LABM (Rena-VHC et enquête nationale) a été effectuée en utilisant l'activité globale moyenne d'un laboratoire (tableau 2). L'activité globale moyenne des laboratoires de Rena-VHC est supérieure à la borne supérieure de l'IC95 % de l'estimation nationale, révélant ainsi une surestimation de l'activité de dépistage par les laboratoires de Rena-VHC. Au niveau régional, cette surestimation est également retrouvée dans cinq Zeat (tableau 2) tandis que pour trois d'entre elles l'activité globale moyenne est comprise dans l'IC95 %, indiquant ainsi que dans ces trois Zeat, l'activité de dépistage des LABM de Rena-VHC est un bon reflet des estimations régionales.

Pour les deux groupes de laboratoires (Rena-VHC et enquête nationale), l'activité globale moyenne varie selon leur statut privé ou public (tableau 3). Au niveau national, l'activité globale moyenne des laboratoires publics est supérieure à celle des laboratoires privés : 3 889 tests *versus* 1 745 pour Rena-VHC et une estimation nationale comprise entre 2 320 et 5 462 pour les LABM publics *versus* 633 à 844 pour les LABM privés.

Sur le plan régional, la situation est contrastée. Pour les LABM publics, l'activité globale moyenne au sein de Rena-VHC est comprise dans les estimations régionales pour toutes les Zeat. A l'inverse, pour les LABM privés l'activité globale moyenne au sein de Rena-VHC est systématiquement plus élevée dans toutes les Zeat, excepté pour l'Ile-de-France.

### Activité de contrôle

Pour les deux groupes de laboratoires (Rena-VHC et enquête nationale), l'activité de contrôle

**Tableau 2 Comparaison de l'activité globale moyenne des laboratoires participants à Rena-VHC et de l'activité globale moyenne de l'ensemble des laboratoires français par zone d'étude et d'aménagement du territoire (Zeat), en 2005** / *Table 2 Comparison between the mean overall activity of per Rena-VHC participant laboratories and the mean overall activity of all French laboratories per administrative geographical area (Zeat) in 2005*

Zone d'étude et d'aménagement	Rena-VHC		Ensemble des laboratoires français	
	Activité globale moyenne par laboratoire	Activité globale moyenne par laboratoire		
		N	N	IC95 %
<b>Bassin parisien</b> (Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Basse et Haute-Normandie, Picardie)	3 184*	1 217	[820-1 613]	
<b>Centre-Est</b> (Auvergne, Rhône-Alpes)	1 996	2 042	[0-4 524]	
<b>DOM</b> (Département d'Outre-Mer)	2 236	1 390	[0-3 352]	
<b>Est</b> (Alsace, Franche-Comté, Lorraine)	2 675	1 611	[340-2 883]	
<b>Ile-de-France</b>	2 639	2 257	[1 366-3 148]	
<b>Méditerranée</b> (Languedoc-Roussillon, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse)	1 686*	830	[552-1 109]	
<b>Nord</b> (Nord Pas-de-Calais)	3 978*	722	[491-953]	
<b>Ouest</b> (Bretagne, Pays de la Loire, Poitou-Charentes)	2 102*	997	[569-1 424]	
<b>Sud-Ouest</b> (Aquitaine, Limousin, Midi-Pyrénées)	4 167*	1 311	[521-2 102]	
<b>France</b>	<b>2 807*</b>	<b>1 680</b>	<b>[620-2 740]</b>	

\* Activité globale moyenne par laboratoire de Rena-VHC qui se situe en dehors des estimations de l'IC95 %

**Tableau 3** Comparaison de l'activité globale moyenne des laboratoires de Rena-VHC et de l'activité globale moyenne de l'ensemble des laboratoires français, par zone d'étude et d'aménagement du territoire (Zeat) et en fonction du statut des LABM, en 2005

*Table 3 Comparison between the mean overall activity of Rena-VHC participant laboratories and the mean overall activity of all French laboratories by administrative geographical area (Zeat) and by status in 2005*

Zeat	LABM privés			LABM publics		
	Rena-VHC	Ensemble des laboratoires français		Rena-VHC	Ensemble des laboratoires français	
	Activité globale moyenne par laboratoire N	Activité globale moyenne par laboratoire N IC95 %		Activité globale moyenne par laboratoire N	Activité globale moyenne par laboratoire N IC95 %	
Bassin parisien	2 367*	752	[554-949]	3 706	2 999	[1 373-4 626]
Centre-Est	1 809*	672	[430-913]	2 317	8 328	[0-20 622]
DOM	2 236	—	—	—	1 390	[0-3 387]
Est	1 892*	705	[332-1 078]	3 615	3 278	[0-6 741]
Ile-de-France	1 638	1 323	[703-1 943]	3 190	3 260	[1 511-5 009]
Méditerranée	1 232*	529	[413-645]	2 186	5 420	[1 577-9 264]
Nord	2 348*	722	[491-953]	5 811	—	—
Ouest	1 467*	832	[533-1 130]	3 291	1 768	[0-3 694]
Sud-Ouest	1 056*	624	[437-812]	7 899	6 925	[13-13 837]
France	1 745*	738	[633-844]	3 889	3 891	[2 320-5 462]

\* Activité globale moyenne par laboratoire Rena-VHC qui se situe en dehors des estimations de l'IC95 %.

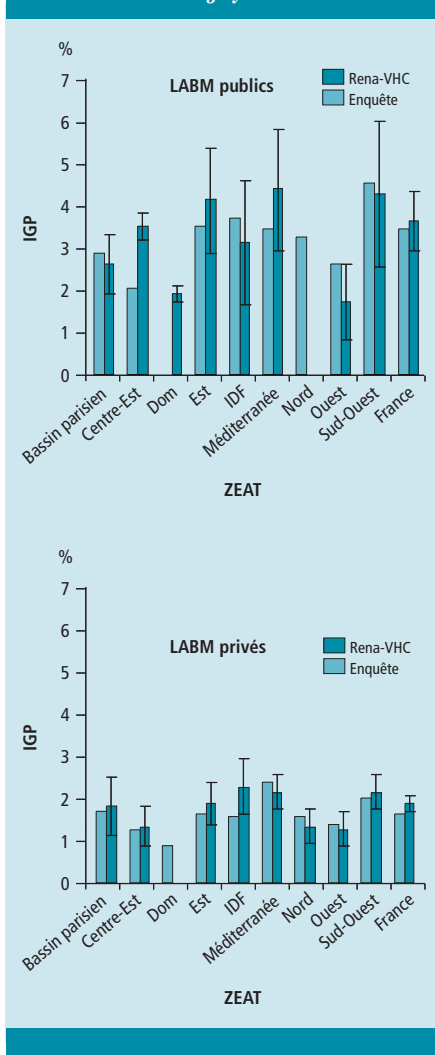
<sup>a</sup> Estimations impossibles à obtenir en raison d'un nombre insuffisant de LABM lors du redressement.

<sup>b</sup> Rena-VHC ne comprend aucun LABM public des DOM en 2005.

<sup>c</sup> Estimations impossibles à obtenir en raison d'un nombre insuffisant de LABM lors du redressement.

**Figure 1** Distribution de l'Indicateur Global de Positivité par zone d'étude et d'aménagement du territoire (Zeat) pour les laboratoires de Rena-VHC et pour l'ensemble des laboratoires français selon leur statut en 2005

*Figure 1 Distribution of IGP per administrative geographical area (Zeat) for Rena-VHC participant laboratories and for all the French laboratories according by status in 2005*



moyenne varie selon leur statut privé ou public (tableau 4). Au niveau national, elle est plus élevée pour les LABM publics que pour les LABM privés.

Au niveau régional, et pour les LABM publics, l'activité de contrôle moyenne au sein de Rena-VHC ne se différencie pas de celle estimée par l'enquête pour toutes les Zeat. En revanche, pour les LABM privés cette activité moyenne est systématiquement plus élevée au sein de Rena-VHC dans toutes les Zeat, sauf pour trois d'entre-elles : l'Ile-de-France où l'activité moyenne est plus basse ; le Nord et le

Centre-Est, pour lesquels on n'observe pas de différence entre les données de Rena-VHC et les estimations régionales.

### Indicateur global de positivité

Le calcul des indicateurs a été effectué en fonction du statut des LABM.

Pour les laboratoires publics, l'IGP était de 3,6 % au sein de Rena-VHC et il était estimé à 3,7 % [IC95 % : 3,0 % - 4,1 %] au niveau national. Au niveau régional, l'IGP a été calculé dans chaque Zeat pour les laboratoires de Rena-VHC et estimé pour l'ensemble des laboratoires de la Zeat. Des variations étaient observées (figure 1). L'IGP calculé pour Rena-VHC était compris dans les estimations régionales pour toutes les Zeat, sauf pour le Centre-Est, pour lequel l'IGP au sein de Rena VHC était sensiblement inférieur à celui estimé. Pour les laboratoires privés, l'IGP calculé pour Rena-VHC était de 1,6 % et estimé à 1,9 % [IC95 % : 1,7 % - 2,1 %] au niveau national. Excepté pour la Zeat Ile-de-France où la valeur calculée de l'IGP était inférieure aux estimations, l'IGP est comparable entre Rena-VHC et l'ensemble des laboratoires pour les autres Zeat.

### Indicateur de contrôle de positivité

Pour les laboratoires publics, l'ICP était de 0,8 % au sein de Rena-VHC et estimé à 0,9 % [IC95 % : 0,7 % - 1,1 %] au niveau national. Au niveau régional, pour chaque groupe de LABM, des variations étaient observées selon les Zeat (figure 2). Les ICP des deux groupes de laboratoires étaient compa-

**Tableau 4** Comparaison de l'activité de contrôle moyenne réalisée par les laboratoires de Rena-VHC et de l'activité de contrôle moyenne estimée pour l'ensemble des laboratoires français, par zone d'étude et d'aménagement du territoire (Zeat) et en fonction du statut des LABM, en 2005

*Table 4 Comparison between the mean validation activity performed by Rena-VHC laboratories and the mean validation activity estimated for all French laboratories by administrative geographical area (Zeat) and by status in 2005*

Zeat	LABM privés			LABM publics		
	Rena-VHC	Ensemble des laboratoires français		Rena-VHC	Ensemble des laboratoires français	
	Activité de contrôle moyenne par laboratoire N	Activité de contrôle moyenne par laboratoire N IC95 %		Activité de contrôle moyenne par laboratoire N	Activité de contrôle moyenne par laboratoire N IC95 %	
Bassin parisien	15*	8	[3-12]	54	38	[2-74]
Centre-Est	8	7	[4-10]	29	35	[0-346]
DOM	1	—	—	—	—	—
Est	22*	6	[4-8]	49	96	[0-271]
Ile-de-France	8*	23	[10-36]	58	52	[0-105]
Méditerranée	23*	7	[5-10]	41	145	[0-365]
Nord	12	8	[0-15]	151	—	—
Ouest	14*	8	[3-13]	37	22	[0-67]
Sud-Ouest	29*	9	[6-12]	85	56	[0-144]
France	17*	9	[7-11]	60	62	[48-75]

\* Activité de contrôle moyenne par laboratoire Rena-VHC qui se situe en dehors des estimations de l'IC95 %.

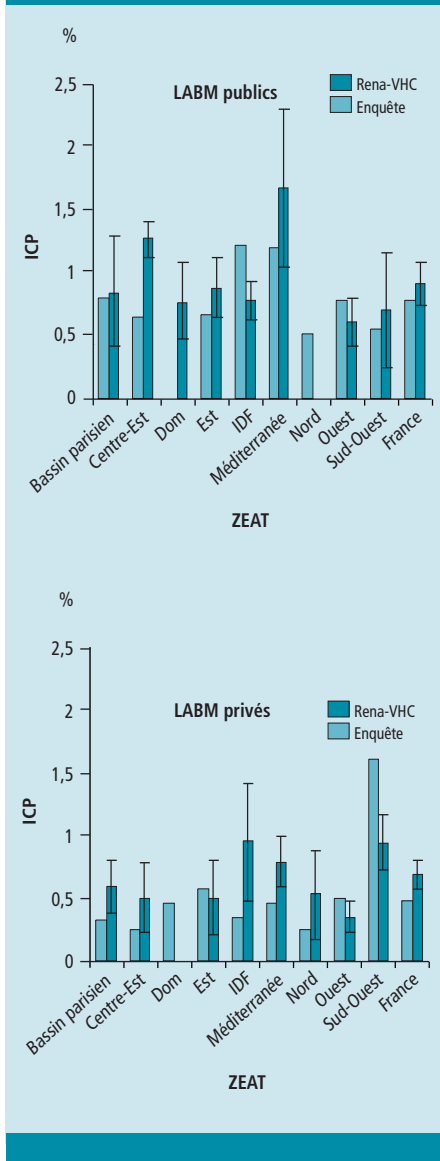
<sup>a</sup> Estimations impossibles à obtenir en raison d'un nombre insuffisant de LABM lors du redressement.

<sup>b</sup> Rena-VHC ne comprend aucun LABM public des DOM en 2005.

<sup>c</sup> Estimations impossibles à obtenir en raison d'un nombre insuffisant de LABM lors du redressement.

Figure 2 Distribution de l'Indice de Contrôle de Positivité par zone d'étude et d'aménagement du territoire (Zeat) pour les laboratoires de Rena-VHC et pour l'ensemble des laboratoires français selon leur statut en 2005

Figure 2 Distribution of ICP per administrative geographical area (Zeat) Rena-VHC participant laboratories and for all French laboratories by status in 2005



rables pour l'ensemble des Zeat sauf pour l'Ile-de-France (ICP de Rena-VHC supérieur aux estimations) et pour le Centre-Est (ICP au sein de Rena-VHC inférieur aux estimations).

Pour les laboratoires privés, l'ICP calculé pour Rena-VHC était de 0,5 % et estimé à 0,7 % [IC95 % : 0,6 % - 0,8 %] au niveau national. La valeur calculée de l'ICP était sensiblement différente des estimations pour la presque totalité des Zeat (inférieure pour le Bassin-Parisien, l'Ile-de-France, la Méditerranée et supérieure pour l'Ouest, le Sud-Ouest) sauf pour le Nord, l'Est, le Centre-Est où les valeurs calculées étaient comprises dans les estimations.

## Discussion

L'échantillon de l'enquête nationale ayant été constitué de manière aléatoire à partir de la base des LABM de France, des estimations nationales concernant l'activité de dépistage de l'hépatite C

peuvent être fournies pour l'ensemble des LABM français. Une exception doit être faite en ce qui concerne les DOM pour lesquels on a observé un taux de participation moindre et pour lesquels aucun LABM public n'était représenté.

Le nombre de sérologies anti-VHC pratiquées en 2005 dans les laboratoires privés a été estimé entre 2,6 millions et 3,7 millions ce qui est proche des statistiques nationales établies par le Sniiram : 2,1 millions de tests sérologiques anti-VHC remboursés en 2005 [6]. Ces résultats sont également cohérents avec ceux du Baromètre santé de 2003 qui indiquait un nombre mensuel moyen de 6,6 sérologies anti-VHC prescrites par la médecine libérale [7], soit de l'ordre de 4,8 millions de sérologies annuelles prescrites. Selon l'hypothèse que seules 68 % des sérologies anti-VHC prescrites seraient réalisées [8], il s'agirait donc d'environ 3,3 millions de sérologies effectuées en 2003. Pour les laboratoires publics, nous n'avons pas identifié de données nationales avec lesquelles nos résultats pouvaient être comparés.

Rena-VHC comprend 50 % de LABM publics et 50 % de privés alors qu'au plan national les laboratoires se répartissent en 13 % de LABM publics et 87 % de privés. Ceci explique que l'activité globale de Rena-VHC soit supérieure à celle estimée au niveau national. En effet, l'activité globale moyenne étant plus importante dans un LABM public que dans un LABM privé, la surreprésentation des LABM publics au sein de Rena-VHC explique cette activité globale plus élevée.

En termes d'activité globale et au niveau des laboratoires publics, Rena-VHC semble représenter assez bien le nombre estimé de sérologies au niveau national et au niveau régional. Pour les laboratoires privés en revanche, Rena-VHC tend à surestimer l'activité globale sur le plan national et régional, excepté pour l'Ile de France. Une des hypothèses émises pour expliquer ceci pourrait être la forte concentration générale des LABM privés au sein de cette région. On retrouverait donc dans cette Zeat des LABM privés ayant une forte activité dont l'activité de dépistage de l'hépatite C qui se retrouverait aussi bien au sein de Rena-VHC qu'au niveau national.

Concernant les laboratoires publics, l'IGP calculé pour Rena-VHC (3,6 %) est sensiblement identique à l'IGP estimé pour l'ensemble des laboratoires (3,7 %). Il en est de même pour l'ICP (respectivement 0,8 % et 0,9 %). Au niveau régional cette similitude est retrouvée avec toutefois deux exceptions pour l'ICP en l'Ile-de-France et l'IGP dans le Centre-Est. Les discordances pourraient être liées à une participation plus importante de LABM de centres hospitaliers universitaires dans Rena-VHC que dans l'enquête nationale (cas de l'Ile-de-France) ou inversement (cas du Centre-Est).

Concernant les laboratoires privés, l'IGP calculé pour Rena-VHC (1,6 %) est légèrement inférieur à l'IGP estimé pour l'ensemble des laboratoires (1,9 %). Il en est de même pour l'ICP (respective-

ment 0,5 % et 0,7 %). Au niveau des régions, on observe des situations contrastées selon l'indicateur. Rena-VHC apparaît un bon reflet des estimations régionales concernant l'IGP, ce qui n'est pas retrouvé pour l'ICP. On peut cependant noter une difficulté pour le calcul de cet indicateur, dont la définition a parfois été jugée difficile à appliquer pour les laboratoires de l'enquête nationale. Parfois aussi les laboratoires ne pouvaient pas différencier les tests de dépistage des tests de contrôle. On peut donc supposer que les valeurs estimées de l'ICP à partir de l'échantillon comportent une part d'erreur, ce qui expliquerait la différence observée avec les valeurs de Rena-VHC.

Cette enquête met en évidence une adéquation globale de Rena-VHC pour la surveillance de l'activité de dépistage de l'hépatite C au sein des LABM publics et une surestimation de cette activité pour les LABM privés. Compte tenu de ces résultats ainsi que de ceux issus de l'analyse des tendances [5], la réflexion sur l'évolution de la surveillance des activités de dépistage du VHC en France est en cours. Cette réflexion porte sur le type de surveillance à mener (surveillance en continu ou enquêtes répétées, échantillon de laboratoires volontaires ou sélectionnés de manière aléatoire) de manière à améliorer la représentativité de l'activité de dépistage du VHC par les laboratoires privés. En outre, la question se pose de l'opportunité de la mise en place de la surveillance du dépistage de l'infection à VHB. Quelle que soit l'évolution retenue, celle-ci devra poursuivre l'objectif initial de suivi des tendances des activités de dépistage de l'hépatite C en France.

## Références

- [1] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale : Conférence de consensus hépatite C - Dépistage et traitement, 16 et 17 janvier 1997. Anaes/Service des recommandations et références professionnelles.
- [2] Agence nationale de l'accréditation et de l'évaluation en santé : Dépistage de l'hépatite C, populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du Comité d'experts : Anaes/Service des recommandations et références professionnelles/Janvier 2001.
- [3] Programme national de lutte contre l'hépatite C, janvier 1999 [www.sante.gouv.fr/html/actu/34\\_990122.htm](http://www.sante.gouv.fr/html/actu/34_990122.htm)
- [4] Meffre C, Larsen C, Pioche C, Delarocque-Astagneau E. Surveillance de l'activité de dépistage de l'hépatite C en France au sein d'un réseau de laboratoires - Rena-VHC, données 2000-2001. Bull Epidemiol Hebd. 2003; 16-17:86-9.
- [5] Meffre C, Pioche C, Delarocque-Astagneau E, Desenclos JC. Hepatitis C screening in France from a laboratory based surveillance network (Rena-VHC): trends from 2000 to 2004. 12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Poster 458. Paris, July 1-5, 2006.
- [6] Tableaux de bord de biologie 2005. Système national d'informations inter-régimes de l'assurance maladie. Données non publiées.
- [7] Balinska M. Dépistage de l'hépatite C. Des résultats encourageants. In Gautier A. Baromètre santé médecins / pharmaciens 2003. INPES, coll Baromètres 2005: 276p.
- [8] Pradat P, Caillat-Vallet E, Sahajian F, Bailly F, Excler G, Sepetjan M, Trepo C, Fabry J; ADHEC members. Prevalence of hepatitis C infection among general practice patients in the Lyon area, France. Eur J Epidemiol. 2001; 17:47-51.

# Le botulisme humain en France, 2003-2006

Jean-Philippe Carlier<sup>1</sup>, Emanuelle Espié<sup>2</sup>, Michel Robert Popoff (mpopoff@pasteur.fr)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> / Institut Pasteur, Centre National de référence des bactéries anaérobies et du botulisme, Paris, France <sup>2</sup> / Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, France

## Résumé / Abstract

En France, au cours de la période 2003-2006, 56 foyers de botulisme recensant 96 malades ont été déclarés. Le botulisme de type B était le plus fréquent (79 % des 68 cas confirmés). L'origine du botulisme a été identifiée dans 16 foyers. Le jambon de préparation familiale ou artisanale était impliqué dans 11 foyers de type B, une charcuterie familiale dans quatre foyers (trois de type B et un de type A) et un saucisson industriel dans un triple foyer de type B. Le botulisme reste en France une maladie rare se manifestant majoritairement sous forme de cas isolés ou de petits foyers familiaux et ayant tendance à diminuer au cours de ces dernières années. Cependant, des formes inhabituelles, comme 3 cas de botulisme infantile (2 de type B et un de type A) ainsi que deux cas de botulisme B chez des toxicomanes ont été identifiées, soulignant la nécessité d'une surveillance attentive de cette maladie.

## Human botulism in France, 2003-2006

In France, from 2003 to 2006, 56 outbreaks of botulism including 96 cases have been notified. Type B botulism was the most frequent (79% of 68 confirmed cases). The origin of botulism was identified in 16 outbreaks. Home made jam or from small scale production was involved in 11 outbreaks (type B), home made pork meat product in one type A and 3 type B outbreaks, and an industrial sausage in a triple type B outbreak. Botulism remains a rare disease in France, which mainly occurs as sporadic cases or small family outbreaks which tend to slightly decrease over the last years. However, unusual forms like 3 cases of infant botulism (2 type B and one type A) as well as 2 type B botulism cases in drug users have been identified, emphasizing the vigilant need for surveying this disease.

## Mots clés / Key words

Botulisme, botulisme infantile, toxicomane, *Clostridium botulinum*, toxine botulique / Botulism, infant botulism, drug user, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin

## Introduction

Le botulisme humain est une maladie rare, mais souvent très grave due à de puissantes toxines, les neurotoxines botuliques, qui sont produites par des bactéries sporulées et anaérobies de l'environnement, *Clostridium botulinum*. On distingue sept types de neurotoxines botuliques (A à G) sur la base de leurs propriétés immunologiques qui ont les mêmes propriétés pharmacologiques, à savoir qu'elles inhibent la libération d'acétylcholine, aux extrémités des motoneurones et neurones du système autonome (parasymphatique). Ainsi, elles provoquent une paralysie flasque et également des dysfonctionnements du système nerveux autonome. La toxine botulique A est la plus puissante de toutes les toxines bactériennes, animales ou végétales connues. La dose létale minimale chez l'homme par voie orale est estimée à 1 ng/kg. Chez l'homme, le botulisme est le plus souvent de type A, B ou E, alors que les types C et D sont rencontrés préférentiellement dans le botulisme animal.

Les symptômes se déclarent après une incubation allant de quelques heures à sept jours, et débutent toujours par une atteinte oculaire (diplopie, paralysie de l'accommodation, mydriase). Puis, apparaissent des manifestations au niveau de la bouche, sécheresse buccale, dysphagie, et la paralysie s'étend aux muscles squelettiques, asthénie, faiblesse musculaire au niveau des membres, difficulté respiratoire. La mort survient par insuffisance respiratoire. Il faut noter que les paralysies sont bilatérales et symétriques, sans atteinte de la sensibilité.

La forme la plus classique de botulisme est l'intoxication botulique due à l'ingestion de neurotoxine botulique préformée dans un aliment contaminé. Il s'agit toujours de produits alimentaires conservés et jamais de produits frais. Le botulisme infantile

résulte d'une toxi-infection à *C. botulinum*. Du fait d'un développement incomplet de la flore digestive ou d'une flore partiellement fonctionnelle chez les nouveau-nés et jeunes enfants, *C. botulinum* peut se multiplier dans leur intestin grêle et produire *in situ* de la toxine botulique. Cette forme de toxi-infection est aussi rencontrée chez certains adultes et enfant âgés, notamment chez ceux ayant subi une chirurgie digestive ou souffrant d'un déséquilibre de flore digestive. Une troisième forme de botulisme concerne le botulisme par blessure comme dans le cas du tétanos. Elle sévit actuellement chez une population à risque constituée de toxicomanes.

## Méthodes

La surveillance du botulisme humain en France repose sur la déclaration obligatoire depuis 1986 [1,2]. Tout diagnostic clinique doit être signalé immédiatement aux autorités sanitaires départementales : Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass) et Directions départementales des services vétérinaires (DDSV), qui réalisent une enquête pour rechercher l'origine de la contamination et mettre en place des mesures de prévention et de contrôle adaptées (retrait d'un aliment contaminé de production familiale, industrielle ou artisanale). Depuis 1998, le Centre national de référence des bactéries anaérobies et du botulisme participe à la surveillance du botulisme humain en signalant, à l'Institut de veille sanitaire (InVS), les cas confirmés biologiquement.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de toxine botulique dans le sérum des malades. La plupart des patients (environ 70 %) présentent une toxémie, mais qui est généralement faible (1 à 6 Doses Létale Souris (DLS) par ml de sérum). Elle apparaît précocement, dès le 2<sup>e</sup> jour et persiste plusieurs jours voire plusieurs semaines

[3]. Pour cela, un test extrêmement sensible de détection de toxine botulique doit être mis en œuvre. Le test le plus sensible est le test de létalité sur souris qui est le test de référence (sensibilité de l'ordre du pg par ml) et de séroneutralisation avec des sérums spécifiques de chaque type de toxine botulique. Les sérums préparés contre chacun des types de toxine botulique neutralisent sélectivement la toxine botulique correspondante et pas d'autre toxine. Cependant, il existe des réactions croisées entre les toxines botuliques C et D et certains variants de type B et E. La recherche de toxine botulique ainsi que de *C. botulinum* peut être réalisée dans un échantillon de selles, notamment en présence d'une forme de toxi-infection botulique. Les prélèvements gastriques et vomissements sont généralement négatifs pour la recherche de toxine botulique. Un autre élément important est l'analyse des aliments suspects qui font l'objet d'une recherche de toxine botulique ainsi que de la mise en évidence et l'isolement de *C. botulinum*. La détection de *C. botulinum* dans un prélèvement est effectuée par culture d'enrichissement (48h en anaérobiose) suivie d'une extraction d'ADN et analyse par PCR ciblée sur les gènes codant les neurotoxines botuliques. Il faut rappeler que l'isolement des souches de *C. botulinum* est délicat du fait de leur présence généralement en faible nombre dans des échantillons souvent polymicrobiens, et de l'absence de milieu sélectif efficace. De plus, il s'agit de bactéries anaérobies strictes exigeant des conditions rigoureuses d'anaérobiose pour leur isolement.

## Résultats

### Foyers et cas de botulisme

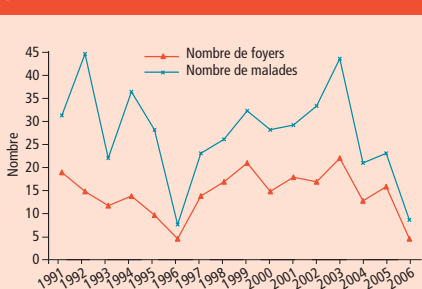
Au cours de la période 2003-2006, 56 foyers de botulisme ont été déclarés en France : 22 foyers (43 cas) en 2003, 13 foyers (21 cas) en 2004,

**Tableau 1 Botulisme humain 2003-2006 (données de la déclaration obligatoire et du CNR)**  
**Table 1 Human botulism 2003-2006 (data from mandatory notifications and NRL)**

	2003	2004	2005	2006	Total 2003-2006
<b>Nombre de foyers déclarés</b>					
Total	22	13	16	5	56
Type A	0	0	0	1	1
Type B	16	12	14	1	43
Type E	3	0	0	0	3
Type indéterminé	1	0	1	1	3
Non confirmé	2	1	1	2	6
<b>Nombre de malades déclarés</b>					
Total	43	21	23	9	96
Type A	0	0	0	2	2
Type B	22	15	13	1	51
Type E	3	0	1	0	4
Type indéterminé	2	0	3	2	7
Non confirmé	16	6	6	4	32
<b>Nombre d'analyses (CNR)<sup>1</sup></b>					
Total	41	19	24	6	90
Type A	0	0	1	2	3
Type B	24	18	14	2	58
Type E	3	0	1	0	4
Type indéterminé	14	1	8	2	25

<sup>1</sup> Certains résultats n'ont pas été déclarés comme botulisme d'après les renseignements cliniques et épidémiologiques.

**Figure 1 Nombre de foyers et de malades de botulisme déclarés. France, 1991-2006**  
**Figure 1 Number of reported clusters and patients, France, 1991-2006**



16 foyers (23 cas) en 2005, et 5 foyers (9 cas en 2006) (tableau 1 et figure 1).

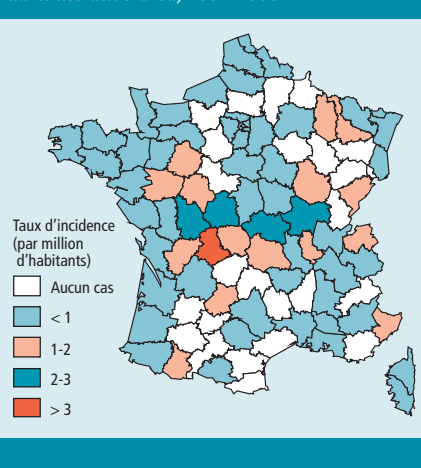
L'incidence moyenne annuelle de botulisme observée au cours de ces quatre dernières années (0,51 par million d'habitants) est comparable à celle relevée au cours des années précédentes. Cette incidence reste relativement faible et est stable depuis 1991. Cependant, une baisse très sensible du nombre de foyers a été enregistrée en 2006 (figure. 1).

Toutefois en 2003, a été observée une épidémie de botulisme de type B liée à la consommation de saucisson à base de viande de bœuf et de volaille de fabrication industrielle [1].

### Distribution géographique

Les foyers de botulisme sont largement dispersés sur le territoire et cette distribution est variable d'une année sur l'autre. Au cours de la période 2003-2006, la plus forte incidence de botulisme était retrouvée dans les départements de la Meuse (4,1/10<sup>6</sup>), de la Vienne (3,8/10<sup>6</sup>), de la Haute-Vienne (3,6/10<sup>6</sup>) et du Lot (3,2/10<sup>6</sup>). Depuis 1991, les incidences départementales annuelles les plus élevées restent observées dans les départements de l'Allier

**Figure 2 Incidence annuelle moyenne du botulisme par département. France, 1991-2006**  
**Figure 2 Mean annual incidence of botulism by administrative area, 1991-2006**



(4,7/10<sup>6</sup>), de la Savoie (4,5/10<sup>6</sup>), des Hautes-Pyrénées (3,4/10<sup>6</sup>) et des Vosges (3,2/10<sup>6</sup>) (figure 2).

### Caractéristiques des malades

Quatre-vingt-seize malades ont été recensés de 2003 à 2006. Le sexe-ratio H/F était de 1,3 (55/41) et l'âge médian des malades était de 40 ans (min-max : 3 semaines - 83 ans).

Les principaux symptômes rapportés étaient une sécheresse de la bouche (68 %), des troubles de la déglutition (49 %) et des troubles de l'accommodation (36 %). Soixante-et-un malades ont été hospitalisés (64 %), dont neuf ont nécessité une assistance respiratoire. Aucun décès n'a été rapporté.

### Types de botulisme

Comme pour les années précédentes, sur la période 2003-2006, le type de botulisme majoritaire en France est le type B (56 % de la totalité des cas et 79 % des 68 cas confirmés). Trois cas de type E ont été identifiés en 2003 et un, en 2005. Toutefois, le cas de type E en 2005 faisait partie d'un foyer de deux malades qui avaient consommé du jambon. Un botulisme de type B a été identifié chez le deuxième malade, ainsi que dans le jambon suspect. Malgré un typage E sans ambiguïté chez le premier patient, ce résultat semble erroné, des réactions croisées entre les types E et B ayant déjà été observées auparavant pour un cas de type BE en 2003.

### Botulisme infantile

Trois cas de botulisme infantile (deux de type B et un de type A) ont été confirmés en 2004, 2005 et 2006 ; il s'agissait d'un nourrisson de 3 semaines présentant une mydriase bilatérale associée à une paralysie généralisée, d'un enfant de 6 mois hospitalisé pour coma hypotonique progressif et d'un nourrisson de 2 mois présentant des troubles digestifs et oculaires ainsi qu'une paralysie modérée des membres.

L'analyse de sérum et des selles du premier cas a révélé la présence de toxine botulique B. Malgré une détection négative de *C. botulinum* par PCR après culture d'enrichissement d'un échantillon de selles, une souche de *C. botulinum* a été isolée de ce

prélèvement. Cette souche était atypique : elle était protéolytique et présentait un profil de toxine AB.

Dans le second cas, la recherche de toxine dans le sérum prélevé au début de l'hospitalisation était négative. Mais la toxine botulique B a été mise en évidence dans les selles, et *C. botulinum* B a été détecté après culture d'enrichissement et PCR. La souche isolée des selles était un *C. botulinum* protéolytique de type B. Un échantillon de sérum prélevé deux semaines après l'apparition des symptômes a révélé la présence de toxine botulique B. Ceci est en accord avec les données de la littérature sur le botulisme infantile indiquant que dans cette forme de botulisme, l'agent et sa toxine sont retrouvés dans les selles, mais pas la toxine dans le sérum ou seulement tardivement.

Dans le cas de botulisme infantile de type A, la toxine botulique a été mise en évidence dans le sérum et une souche de *C. botulinum* a été isolée des selles.

Il faut noter qu'il s'agit des premiers cas de botulisme infantile rapportés en France avec confirmation du diagnostic par des tests biologiques.

### Botulisme chez des toxicomanes

Un foyer de botulisme de type B en 2006 concernait deux jeunes adultes (28 et 29 ans). La toxine botulique B a été détectée à un faible niveau dans le sérum d'un des deux malades qui présentait des signes cliniques compatibles avec un botulisme. Il faut noter que l'échantillon de sérum du deuxième malade avait été prélevé tardivement après l'apparition des signes cliniques. Ces deux jeunes étaient des toxicomanes qui inhalaient de la cocaïne depuis plusieurs années. Ils ont développé une forme bénigne de botulisme avec survenue de constipation, de sécheresse buccale et de troubles de l'accommodation dans les deux à six heures qui ont suivi l'inhalation de cocaïne. Cependant, des échantillons de cocaïne n'ont pas été disponibles à des fins d'analyse. D'après les renseignements collectés, une origine alimentaire de ces cas de botulisme était peu probable. Il s'agit du premier foyer de botulisme identifié biologiquement chez des toxicomanes en France [4].

### Aliments identifiés et suspectés

L'aliment a été identifié et sa contamination confirmée par mise en évidence de *C. botulinum* ou de sa toxine dans 16 foyers (28 % des foyers) parmi les 56 foyers de botulisme déclarés dans la période 2003-2006 (tableau 2).

Le jambon de préparation familiale ou artisanale représente la source la plus souvent confirmée de botulisme de type B (11 des 16 foyers). L'origine exacte des jambons n'a pas toujours pu être déterminée. Dans les cinq autres foyers, l'aliment contaminé était un pâté ou une terrine de porc, une épaule de porc de préparation familiale, un gigot de sanglier de fabrication familiale et du saucisson de fabrication industrielle. Il faut noter que dans la période 2003-2006, tous les aliments identifiés comme source confirmée de botulisme étaient des produits de charcuterie.

Le titrage de toxine botulique a été effectué dans 10 échantillons d'aliments contaminés (tableau 3).

**Tableau 2** Aliments suspectés à l'origine de botulisme humain et recherché de toxine botulique et/ou de *C. botulinum* / **Table 2** Investigation of botulinum toxin and/or *C. botulinum* in food possibly involved in human botulism

Nombre d'aliments avec mise en évidence de toxine botulique ou de <i>C. botulinum</i> / nombre d'aliments analysés	2003	2004	2005	2006	Total 2003-2006
Jambon	4 (B)/6	2 (B)/3	5 (B)/5		11 (B)/14
Gigot de sanglier			1(B)/1		1 (B)/1
Saucisson industriel	1 (B)				1 (B)/1
Saucisson familial	0/1		0/1		0/2
Pâté familial		0/1	1 (B)/3	1 (A)/1	1 (B) 1 (A)/5
Épaule de porc (familial)	1 (B)/1				1 (B)/1
Terrine de porc	0/1		0/1		0/2
Conserve choucroute			0/1		0/1
Conserve asperges				0/1	0/1
Conserve sardines	0/1				0/1
Gâteau de châtaigne			0/1		0/1
Miel, lait d'amande, sirop			0/13	0/3	0/16

Les titres s'évaluent de 200 à 20 000 DLS par g pour la toxine botulique B, et atteignaient  $2 \times 10^5$  pour la terrine qui contenait de la toxine botulique A. La concentration la plus élevée en toxine botulique B a été retrouvée dans un échantillon de saucisson de fabrication industrielle. Les titres dans les jambons sont variables (200 à 8 000 DLS par g). Cette variation peut être due à l'échantillonnage. En effet, la zone de prédilection de croissance de *C. botulinum* se trouve au centre du jambon près de l'os, la toxine diffusant ensuite vers la périphérie. Selon la localisation des échantillons prélevés dans le jambon, il est possible d'avoir des titres variables. Il faut noter que même les aliments contenant des taux bas en toxine sont susceptibles d'occasionner des troubles chez l'homme.

Si l'échantillon de saucisson de fabrication industrielle contenait une concentration élevée en toxine botulique B, un faible nombre seulement de saucissons prélevés était contaminé. En effet, sur 32 saucissons analysés, un seul était positif pour la toxine botulique. Ceci est en accord avec des observations faites par d'autres auteurs montrant que la contamination par *C. botulinum* ne concerne le plus souvent qu'un faible nombre d'unités d'un lot de préparations d'aliments [5].

Seulement, six souches de *C. botulinum* ont pu être isolées à partir d'aliments, quatre de jambons, une d'un pâté, et une de terrine. Les quatre souches de jambon étaient non protéolytiques et de type B, alors que celle isolée de pâté était protéolytique et non toxique. La souche isolée de la terrine était de type A. Dans les aliments contaminés par *C. botulinum* B, il est assez fréquent d'isoler uniquement des souches non toxigènes ayant les mêmes propriétés bactériologiques que des *Clostridium* de ce groupe du fait d'une instabilité des gènes du locus botulique.

D'autres aliments (jambons et préparations de charcuterie, conserve de choucroute, confiture aux châtaignes, miel) ont été suspectés dans huit autres foyers de botulisme B. Cependant, les analyses effectuées sur des échantillons de ces aliments se sont révélées négatives, de même une conserve périmée de sardines suspectée d'être à l'origine d'un cas de botulisme E en 2003 s'est révélée négative à la recherche de *C. botulinum* et de sa toxine. L'origine de la contamination des 3 cas de botulisme infantile n'a pas pu être déterminée. Les

13 échantillons d'aliments (miel, lait d'amande, sirop d'agave, et boisson aux amandes), qui avaient été consommés par le cas de 2005, ainsi que les trois échantillons de miel concernant le cas de 2006 sont restés négatifs pour la recherche de *C. botulinum*.

### Discussion

Le botulisme humain reste une maladie rare en France avec une moyenne de 14 foyers et de 24 cas annuels entre 2003 et 2006, comparable à l'incidence observée depuis 1980 [6]. Cependant, la France est avec l'Italie, l'Espagne et la Pologne un des pays européens où l'incidence du botulisme est la plus élevée [7]. Les différences d'habitudes alimentaires entre pays et régions sont des facteurs importants dans la distribution hétérogène des foyers de botulisme.

Le botulisme humain en France est essentiellement de type B. Les foyers de type A ou E observés dans la période 1996-2002 ne semblent pas évoluer ces dernières années [2, 8] même si un cas de botulisme A après ingestion d'une préparation familiale a été diagnostiqué en 2006.

Le botulisme en France est majoritairement d'origine alimentaire. Pour la première fois en France, ont été décrits trois premiers cas de botulisme infantile. Comparée à d'autres pays comme les États-Unis, cette forme de botulisme dans notre pays reste très rare, voire exceptionnelle.

Comme cela avait été constaté à la fin des années 1990 [8, 9], l'identification et la confirmation de l'aliment à l'origine du botulisme sont de plus en plus délicates. En effet, la période d'incubation du botulisme varie de 1 à 8 jours, et il s'écoule un délai supplémentaire de plusieurs jours avant qu'une suspicion clinique de botulisme soit évoquée par le médecin. Par ailleurs, lorsqu'un ou plusieurs aliments sont suspectés, il ne reste plus aucun aliment consommé par le patient disponible pour une recherche de *C. botulinum* ou de sa toxine. Parmi les aliments suspectés, le jambon et autres produits de charcuterie (type pâté ou terrine) sont plus fréquemment retrouvés comme responsables de botulisme en France. En effet, le porc est un fréquent porteur sain de *C. botulinum* B [10, 6] et les jambons sont des aliments favorisant le développement des *C. botulinum* avec une longue durée de conservation, donc parfois lors d'une enquête pour un foyer de botulisme, un

**Tableau 3** Titrage de toxine botulique dans des aliments responsables de botulisme humain. DLS, Doses Létales Souris. / **Table 3** Botulinum toxin concentration in food responsible for human botulism. DLS, mouse lethal dose.

Aliment	Type de toxine	Toxicité en DLS/g
Jambon (2003)	B	200
Saucisson viande de bœuf (industriel) (2003)	B	20 000
Jambon familial (2004)	B	3 000
Pâté familial (2005)	B	500
Jambon familial (2005)	B	400
Jambon (2005)	B	200
Jambon (2005)	B	300
Jambon (2005)	B	8 000
Gigot sanglier	B	3 000
Terrine (2006)	A	200 000

échantillon de cet aliment est généralement disponible à des fins d'analyse. De plus, la consommation de jambon fait partie de l'interrogatoire classique d'un patient atteint de botulisme. Il est probable que la déclaration des foyers de botulisme ayant pour origine un jambon ait une bonne exhaustivité en France ; 22 des 51 (43 %) foyers identifiés entre 2003 et 2005 étaient potentiellement liés à la consommation d'un jambon, aucun foyer relié à la consommation de jambon n'a été rapporté en 2006. Il est intéressant de noter que l'incidence du botulisme dû au jambon a progressivement diminué au cours de ces dernières décennies. Elle était de 63 % à propos de 411 foyers recensés entre 1956 et 1979, et en tenant compte des jambons et autres produits de charcuterie elle atteignait 73 % [11].

Si depuis les années 1980, l'incidence du botulisme s'est stabilisée autour d'une vingtaine de foyers par an puis a eu tendance à diminuer depuis 2003, l'origine du botulisme quant à elle semble s'être modifiée. Ces modifications pourraient être liées au changement d'habitudes alimentaires avec diminution notamment des conserves familiales au profit de préparations alimentaires du commerce, apparition de nouvelles gammes d'aliments propices au développement de *C. botulinum* (emballage sous vide d'aliments frais ou insuffisamment traités par la chaleur, réfrigérés ou conservés à température ambiante), commercialisation de produits artisanaux et fermiers, augmentation des repas dans les restaurants et cantines, élargissement des circuits de fabrication et de distribution. Ainsi, la proportion d'aliments d'origine commerciale comme source de botulisme a augmenté au cours des années 1990 pour atteindre 10 % dans la période 1991-1995 et 24 % de 1996 à 2000 [8]. Pour la période 2003-2006, il est plus difficile de chiffrer avec précision la part des aliments d'origine commerciale. Aucun produit d'origine industrielle n'a été incriminé en 2004, 2005 et 2006. Cependant, la survenue en 2003 d'un triple foyer lié à la consommation de saucisson d'origine industrielle montre que le risque de botulisme lié à ces produits d'origine industrielle n'est pas négligeable [1].

De plus, dans les périodes antérieures, une plus forte concentration des foyers de botulisme était observée dans les régions du centre de la France

où les préparations familiales à base de porc étaient traditionnelles, alors qu'actuellement la répartition de foyers est plus étendue sur l'ensemble du territoire métropolitain. Si le potentiel épidémique de botulisme existe, et cela a été observé en 2003, le botulisme reste, en France, une maladie qui se manifeste majoritairement sous forme de cas isolés ou de petits foyers familiaux impliquant deux ou trois malades [8]. Il faut aussi noter une baisse très sensible du nombre de foyers de botulisme déclarés depuis 2003. Cette décroissance est peut être en relation avec une meilleure prévention des risques tant du côté des industries agro-alimentaires que de la préparation des charcuteries et conserves familiales ou une diminution des abattages familiaux de porcs. Bien que les cas confirmés de botulisme soient en diminution, la demande d'analyses pour cette maladie reste constante. Le botulisme fait partie du diagnostic différentiel des paralysies flasques, et de nombreuses demandes concernent des patients atteints de neuropathies auto-immunes comme les syndromes de Guillain-Barré ou de Miller-Fisher, dont les signes cliniques sont peu pathognomoniques en début d'évolution. Il faut noter que le sérum de la plupart de ces malades présente une toxicité dans le test sur souris, avec dyspnée mais sans paralysie musculaire des mem-

bres, qui n'est pas neutralisée par les sérums anti-toxines botuliques.

De plus dans 10 % des cas, le type précis de toxine botulique n'a pas pu être déterminé. Ceci était dû soit à un volume de sérum insuffisant pour un typage complet, soit à un titre faible en toxine dans l'échantillon de sérum. En effet, dans certains cas la concentration en toxine était inférieure à une dose létale souris par ml, rendant difficile l'interprétation des résultats.

En conclusion, le botulisme est une maladie rare en France. Cependant, la tendance à la baisse des foyers de botulisme observée au cours de ces quatre dernières années et l'apparition de formes plus inhabituelles comme le botulisme infantile (de diagnostic bactériologique difficile) et le botulisme chez des toxicomanes, souligne la nécessité d'une surveillance attentive et renforcée pour une meilleure compréhension de l'épidémiologie de cette maladie afin de mettre en œuvre de mesures de prévention et de contrôle adaptées.

#### Références

[1] Espié E, Vaillant V, De Valk H, Popoff MR on behalf of the investigation team. France recalls internationally distributed halal meat products from the plant implicated as the source of a type B botulism outbreak. [1812-075X]. 2003 Sep 18; 9(38) 030918. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2003/030918.asp#2>

[2] Haeghebaert S, Carlier JP, Popoff MR. 2003. Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 2001 et 2002. *Bul. Epidemiol. Hebdo.* 29:129-30.

[3] Sebald M, Saimot G. 1973. Le diagnostic biologique du botulisme. *Med. Mal. Inf.* 3:83-5.

[4] Roblot F, Popoff MR, Carlier JP, Godet C, Abbadie P, Matthis S, Eisendorn A, Le Moal G, Becq-Giraudon B, Roblot P. 2006. Botulism in patients who inhale cocaine: the first cases in France. *Clin Infect Dis* 43:e51-2.

[5] Lund BM, Peck MW. 2000. *Clostridium botulinum*, p. 1057-1109. In Lund BM, Baird-Parker TC and Gould GW (ed.). *The Microbiology Safety and Quality of Food*, vol. II. Aspen Publishers, Gaithersburg MD.

[6] Myllykoski J, Nevas M, Lindstrom M, Korkeala H. 2006. The detection and prevalence of *Clostridium botulinum* in pig intestinal samples. *Int J Food Microbiol* 110:172-7.

[7] Therre H. 1999. Le botulisme en Europe. *Eurosurveillance* 4:2-7.

[8] Haeghebaert S, Popoff MR, Carlier JP, G. Pavillon, Delarocque-Astagneau E. 2002. Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 1991-2000. *Bul. Epidemiol. Hebdo.* 14:57-9.

[9] Carlier JP, Henry C, Lorin V and Popoff MR. 2001. Le botulisme en France à la fin du deuxième millénaire (1998-2000). *Bull. Epidem. Hebdo.* 9:37-9.

[10] Dahlenborg M, Borch E, Radstrom P. 2001. Development of a combined selection and enrichment PCR procedure for *Clostridium botulinum* Types B, E, and F and its use to determine prevalence in fecal samples from slaughtered pigs. *Appl Environ Microbiol* 67:4781-8.

[11] Sebald M, Billon J, Cassaigne R, Rosset R, Poumeyrol G. 1980. Le botulisme en France. Incidence, mortalité, aliments responsables avec étude des foyers dus à un aliment qui n'est pas de préparation familiale. *Med. Nut.* 16:262-268.

## Surveillance du virus West Nile en France dans les départements du pourtour méditerranéen, 2003-06

Alexis Armengaud (Alexis.ARMENGAUD@sante.gouv.fr)<sup>1</sup>, Valérie Cicchero<sup>2</sup>, Isabelle Capek<sup>3</sup>, Pascal Del Giudice<sup>4</sup>, Karine Mantey<sup>1</sup>, Alexandra Mailles<sup>2</sup>, Joël Deniau<sup>1</sup>, Hervé Zeller<sup>5</sup>, Hugues Tolou<sup>6</sup>, Isabelle Schuffenecker<sup>5</sup>, Marc Grandadam<sup>6</sup>, Jean-Paul Durand<sup>6</sup>, Éric Cua<sup>7</sup>, Véronique Vaillant<sup>3</sup>, Chantal Gloaguen<sup>8</sup>, Marie-Claire Paty<sup>8</sup>, Florian Franke<sup>9</sup>, Gwenola Gourvellec<sup>1</sup>, Jérôme Languille<sup>9</sup>, Stephan Zientara<sup>10</sup>, Jean Hars<sup>11</sup>, Francis Schaffner<sup>12</sup>, Christophe Lagneau<sup>12</sup>, Grégory L'Ambert<sup>12</sup>, Pierre Gallian<sup>13</sup>, Philippe De Micco<sup>13</sup>, Philippe Malfait<sup>1</sup>

1 / Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) Sud, Marseille, France 2 / Cire Languedoc Roussillon, Montpellier, France 3 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 4 / Centre hospitalier de Fréjus Saint-Raphaël, France 5 / Centre national de référence des Arbovirus, Lyon, France 6 / Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Marseille, France 7 / Centre hospitalo-universitaire, Nice, France 8 / Direction Générale de la Santé, Paris, France 9 / Direction générale de l'alimentation, Paris, France 10 / Agence française de sécurité sanitaire des aliments, Maisons-Alfort, France 11 / Office national de la chasse et de la faune sauvage, Gières, France 12 / Entente interdépartementale de la démoustication du littoral méditerranéen, Montpellier, France 13 / Établissement français du sang, Marseille, France

#### Résumé / Abstract

Après le retour du virus West Nile (WNV) en Camargue en septembre 2000, une surveillance multi espèces a été mise en œuvre en 2001 dans les trois départements camarguais pour être étendue fin 2003 et ultérieurement à l'ensemble du pourtour méditerranéen. Ce dispositif de surveillance du WNV, coordonné par les ministères de la santé et de l'agriculture, combine une approche pluridisciplinaire avec des volets ; humain, équin, aviaire et entomologique. De 2003 à 2006, le WNV a été détecté à trois reprises ; dans le département du Var en été 2003 avec 7 cas humains et 4 cas équins, à nouveau en Camargue en septembre 2004 avec 32 cas équins et 13 séroconversions aviaires et dans le département des Pyrénées-Orientales fin septembre 2006 avec 5 cas équins. La circulation virale est restée localisée dans le temps et dans l'espace. La souche virale a été identifiée en 2004 chez les oiseaux. Des mesures de contrôle ont été mises en œuvre dans les départements touchés par le WNV, intégrant des actions ciblées de démoustication, des mesures de prévention individuelle contre les piqûres de moustiques et des restrictions de dons du sang.

#### Surveillance system of West Nile Virus in the districts of the French Mediterranean coast, 2003-2006

After West Nile virus (WNV) reappeared in Camargue in September 2000, a multi species surveillance system was first set up in three districts in 2001. It was then extended to the entire French Mediterranean coastal areas at the end of 2003. The integrated surveillance system was jointly coordinated by the ministry of health and the ministry of agriculture. It combined a multidisciplinary approach, involving; human, equine, avian and entomological surveillance. Between 2003 and 2006, WNV was detected in three occurrences; in the district of Var in summer 2003 with 7 human cases and 4 equine cases; in Camargue in September 2004 with 32 equine cases and 13 birds' seroconversions, and finally in the district of Pyrénées-Orientales at the end of September 2006 with 5 equine cases. The virus circulation was limited in time and space. Control measures were implemented in the West Nile outbreak districts, integrating local antivectorial activities, prevention individual measures (against mosquito-bites) and restriction on blood donations.

#### Mots clés / Key words

Surveillance épidémiologique, virus West Nile, France / Surveillance epidemiological system, West Nile virus, France

## Introduction

Les infections à virus West Nile (VWN), sont réapparues en Europe depuis 1996, où plusieurs épidémies ont été décrites [1], et à partir de 1999 en Amérique du Nord où sa dissémination a été spectaculaire<sup>1</sup>. Le cycle de transmission implique les moustiques comme vecteurs et les oiseaux comme hôtes amplificateurs, l'homme et les équidés constituant une impasse épidémiologique. Quatre-vingt pour cent des infections humaines à VWN sont asymptomatiques [2]. 20 % s'expriment cliniquement par un syndrome fébrile pseudo grippal, les formes sévères apparaissant dans moins de 1 % des cas sous forme de complications neurologiques (méningite aseptique, méningo-encéphalites, polyradiculonévrites) principalement chez des sujets âgés [3].

En France, la dernière épidémie humaine due au VWN, avec 13 cas, associés à une épizootie équine, s'était déclarée en Camargue dans les années 1962-1963 [4]. En 2000, 78 cas équins d'encéphalites liées au VWN étaient identifiés ainsi qu'une circulation virale chez les oiseaux [5], sans détection de cas humain symptomatique sévère [6]. Un dispositif de surveillance multidisciplinaire a été mis en place dès 2001 dans les départements Camarguais (Bouches-du-Rhône, Gard et Hérault), zone à risque supposée de circulation du VWN, sous l'égide de la Direction générale de la santé (DGS) et de la Direction générale de l'alimentation (DGAL). Ce dispositif, activé du 1<sup>er</sup> juin au 31 octobre, comprenait quatre volets : humain, équin, aviaire et entomologique, avec pour objectif de détecter précocement une circulation du VWN et de déclencher des actions de prévention. De plus, une surveillance nationale était réalisée par le Centre national de référence (CNR) des arbovirus à Lyon et le laboratoire associé de l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA) à Marseille. En 2002, les deux départements de Corse étaient intégrés à cette surveillance. En octobre 2003, la détection par le CNR de cas humains d'infection à VWN dans le département du Var conduisait à l'extension de la surveillance aux neuf départements du pourtour méditerranéen (englobant, les Alpes-Maritimes, le Var, l'Aude et les Pyrénées-Orientales) [7]. Cet article présente les résultats de la surveillance effectuée de 2003 à 2006 pour les 4 volets. Cette surveillance se poursuivra en 2007.

## Matériel et méthodes

La DGS et la DGAL assuraient la coordination des quatre volets de la surveillance et le déclenchement des alertes. Des modalités de gestion étaient définies en cas de détection d'une circulation du VWN avec notamment l'adaptation de la surveillance et l'information du public<sup>2</sup>.

## Volet humain de la surveillance du pourtour méditerranéen de 2003 à 2006

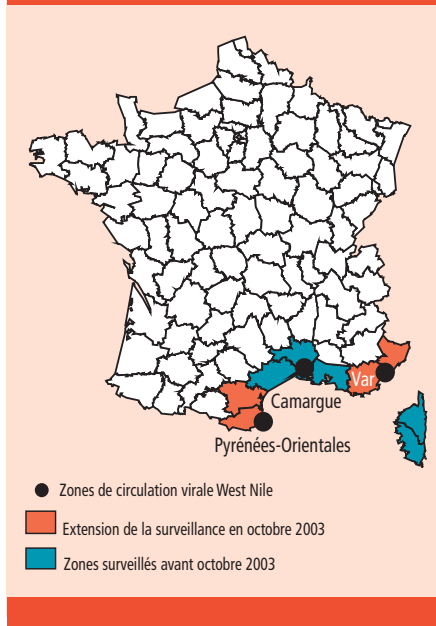
### Objectif

L'objectif de la surveillance humaine est d'identifier et de décrire les cas sévères d'infection à VWN, afin de mettre en oeuvre les mesures de contrôle en cas de circulation virale.

### Population cible

Du 1<sup>er</sup> juin au 6 octobre 2003, la population cible de la surveillance était constituée de toute personne ayant été hospitalisée, dans les départements des Bouches-du-Rhône, Gard, Hérault, Haute-Corse et Corse-du-Sud. A partir d'octobre 2003, la surveillance englobait les départements du pourtour méditerranéens (figure 1).

**Figure 1** Zones de surveillance des infections à virus West Nile sur le pourtour méditerranéen avant et après octobre 2003 et zones de circulation virale West Nile détectées de juin 2003 à octobre 2006 / **Figure 1** Surveillance areas of infections by WN virus on the Mediterranean coast before and after October 2003 and viral circulation areas detected from June 2003 to October 2006



### Définition des cas

Un cas suspect d'infection à VWN était un patient âgé de plus de 15 ans, présentant un liquide céphalo-rachidien (LCR) clair prélevé en raison d'une fièvre  $\geq 38,5^\circ$  associée à des manifestations neurologiques, hospitalisé entre le 1<sup>er</sup> juin et le 31 octobre dans l'un des départements des Bouches-du-Rhône, Gard, Hérault, Haute-Corse, Corse-du-Sud, ainsi que, à partir d'octobre 2003 les Alpes-Maritimes, Var, Aude, Pyrénées-Orientales.

Un cas probable était un cas « suspect » remplissant au moins un des critères suivants :

- détection d'anticorps IgM anti-VWN dans le sérum par Elisa ;
- séroconversion ou augmentation de 4 fois du titre des anticorps IgG anti-VWN détectés par Elisa sur deux prélèvements consécutifs.

Un cas confirmé était un cas « suspect » ou « probable » remplissant au moins un des critères suivants :

- détection d'IgM anti-VWN dans le LCR par Elisa ;
- détection de séquences génomiques du VWN (par PCR puis séquençage) dans le sang ou le LCR ;
- isolement du VWN (par culture) dans le sang ou le LCR ;
- identification de titres élevés d'anticorps IgM anti-VWN et d'anticorps IgG anti-VWN par Elisa confirmés par test de neutralisation.

### Modalités de surveillance

Les laboratoires des établissements de soins susceptibles de recevoir des cas de méningites ou d'encéphalites, des départements du pourtour méditerranéen, étaient sollicités du 1<sup>er</sup> juin au 31 octobre. Lorsqu'ils recevaient un échantillon de LCR clair, ils vérifiaient que celui-ci correspondait à un patient répondant à la définition de cas suspect et transmettaient immédiatement une fiche de signalement à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass). Parallèlement, le laboratoire adressait sans délai les prélèvements biologiques avec cette fiche au CNR des arbovirus ou à l'IMTSSA.

Les Cellules interrégionales d'épidémiologie (Cire) Sud et Languedoc-Roussillon centralisaient les données et transmettaient une synthèse hebdomadaire aux Ddass, au CNR, à l'IMTSSA, à l'InVS et à la DGS. une rétro information mensuelle, était également adressée aux partenaires des autres volets de la surveillance et aux laboratoires et cliniciens participants. Si des cas humains confirmés d'infection à VWN étaient détectés, la surveillance était renforcée et une investigation réalisée, à la recherche de cas d'infections non détectés par le dispositif.

En 2003, suite à la survenue de cas confirmés dans le Var, une enquête sur des dons de sang du département du Var (recherche d'anticorps anti-VWN et PCR) a été effectuée par l'Etablissement français du sang (EFS) Alpes Méditerranée [8]. Depuis 2003, l'EFS a été systématiquement associé en cas de déclenchement d'alerte.

## Autres volets de la surveillance

### Volet équin

La surveillance équine reposait sur la déclaration obligatoire nationale des suspicions d'encéphalites équines par les vétérinaires sanitaires. Le laboratoire national de référence de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) réalisait les examens sérologiques (Elisa IgG et IgM). Cette surveillance était renforcée lorsque des cas équins, humains ou aviaires étaient détectés [7,8,9,10]. En 2003, dans le Var, une enquête de séroprévalence a été menée dans les centres équestres situés autour des cas équins identifiés par la surveillance nationale [9].

### Volet aviaire

L'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS) assurait la maîtrise d'œuvre de la surveillance aviaire reposant :

- sur le réseau Sagir<sup>3</sup>, analysant les causes de mortalité dans l'avifaune avec un renforcement dans les zones à risque de circulation du VWN [9,10],
- sur un suivi mensuel de séroconversions d'oiseaux sentinelles (canards colverts appelants et volailles domestiques) répartis dans les trois départements

<sup>1</sup> Site Internet du CDC consulté le 28/02/2007 [http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&controlCaseCount03\\_detailed.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/surv&controlCaseCount03_detailed.htm)

<sup>2</sup> Circulaire N°DGS/DGAI/DNP/SD5C/2006/348 du 1<sup>er</sup> août 2006 relative aux mesures visant à limiter la circulation du virus West Nile en France métropolitaine consulté le 28/02/2007 < <http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2006/06-08/a0080027.htm>

<sup>3</sup> Le réseau Sagir est le réseau national d'épidémiosurveillance des maladies de la faune sauvage.

camarguais en 2003 auxquels se sont ajoutés le Var, l'Aude et les Pyrénées Orientales en 2004 (ces deux derniers départements n'étant plus couverts en 2005 et 2006) [9,10]. Les analyses étaient effectuées par le CNR des arbovirus.

#### Volet entomologique

La surveillance entomologique consistait en un inventaire de l'entomofaune hématophage. Cette surveillance existait dans les zones dotées d'une Entente interdépartementale de démoustication (EID) ou d'un autre établissement public en charge du contrôle des populations de moustiques. En octobre 2003 dans le Var, en 2004 en Camargue et en 2006 dans les Pyrénées Orientales, l'EID méditerranéenne a réalisé des captures de moustiques sur des sites suivis en routine et autour des cas humains ou équins, avec recherche de gîtes larvaires potentiels. Les recherches de VWN sur les moustiques ont été effectuées par RT-PCR [9,10], par l'unité des virus émergents de la faculté de médecine de Marseille en 2003, puis par le laboratoire de l'IMTSSA.

## Résultats

### Surveillance humaine 2003-2006

Une cinquantaine d'établissements de soins ont été inclus dans le dispositif avec en 2005 et 2006 plus de 40 % des établissements ayant signalé des cas. En 2003, suite à la survenue de cas humains, 109 établissements de soins avaient été sollicités et moins de 1/4 avaient déclaré au moins un cas suspect. Le nombre de cas suspects signalés, autour de 70 avant 2005 est passé à plus d'une centaine (tableau 1). La moyenne d'âge de ces cas est relativement stable autour de 40 ans. Deux tiers des cas suspects présentaient une méningite et 20 % une encéphalite. Le délai de signalement s'est réduit après l'alerte de 2003 à cinq jours.

De 2004 à 2006, aucun cas suspect d'infection à VWN n'a été confirmé par le CNR dans les départements du pourtour méditerranéen [11].

#### Cas humains confirmés autochtones dans le Var en octobre 2003

Le 6 octobre 2003, le CNR identifiait un cas humain autochtone dans le Var déclenchant une investiga-

tion et l'extension de la surveillance à l'ensemble des départements du pourtour méditerranéen. La coordination avec les autres volets de la surveillance permettait de détecter le 9 octobre un cas équin autochtone varois confirmant une circulation virale locale. Au total, sept cas humains, tous guéris, étaient confirmés avec 3 cas de méningo-encéphalite et quatre formes plus légères (pseudo grippales sans ponction lombaire). Ces cas ayant débuté leur maladie entre le 14 et le 28 août, résidaient dans le Var au mois d'août entre Fréjus, Saint-Raphaël et Roquebrune-sur-Argens (figure 2). Aucune souche de VWN n'a pu être isolée [7,8,9,12,13].

L'enquête effectuée, par l'EFS, sur 2024 dons de sang prélevés dans le Var entre le 28 août et le 27 septembre 2003, identifiait un donneur porteur d'IgM anti-VWN (PCR négative) résidant dans la même zone que les cas [13] (figure 2).

### Autres volets de la surveillance

#### Surveillance équine

En 2003, dans le Var, quatre cas d'encéphalite équine à VWN (dont 1 décès) ont été détectés au sud-ouest du groupement de cas humains (figure 2). L'enquête de séroprévalence incluant 906 chevaux, dans 43 centres équestres, a identifié 306 chevaux positifs en IgG (34 %) et 23 en IgM. (2,5 %). Aucune souche de VWN équine n'a été isolée [9]. Entre août et octobre 2004, 57 suspicions d'encéphalite équine ont été déclarées dans les départements des Bouches-du-Rhône, du Gard et de l'Hérault, dont 32 (avec 7 décès) confirmés par sérologie (recherche d'IgM) ou par PCR sur encéphale [10,14]. Si en 2005, aucun cas équin d'infection à VWN n'a été détecté, 5 cas confirmés (dont 1 décès) ont été identifiés en 2006 dans le département des Pyrénées-Orientales<sup>4</sup> entre le 29 septembre et fin octobre.

#### Surveillance de l'avifaune

Aucune circulation du VWN n'a été détectée chez les oiseaux en 2003, 2005 et 2006. En Camargue, en été 2004, le suivi d'oiseaux sentinelles a détecté une circulation du VWN précédant l'épizootie équine. Au total pour 2004, 13 séroconversions ont été rapportées parmi les 300 oiseaux testés, toutes

dans les départements des Bouches-du-Rhône, du Gard et de l'Hérault [9,10,14]. Aucun phénomène de surmortalité n'a été observé. Sur les 29 cadavres d'oiseaux collectés en Camargue l'été 2004, le CNR a pu isoler la souche virale chez un moineau et une pie [10,15,16]. Cette souche est apparentée aux souches équines précédemment isolées en France, au Maroc et en Italie entre 1996 et 2003 [17]

#### Surveillance entomologique

En octobre 2003, les moustiques capturés par l'EID dans l'environnement des cas humains et équins du Var ont tous été testés négatifs en RT-PCR. En 2004 en Camargue, les captures réalisées autour des élevages d'oiseaux sentinelles et des centres équestres ont toutes été testées RT-PCR négatives [9,10]. En 2005, des nuisances importantes dues à la prolifération de moustiques survenaient dans les Bouches-du-Rhône que l'EID identifiait comme une émergence massive d'*Aedes caspius*.

### Mesures prises

En 2003, 2004 et 2006, suite à la détection d'une circulation virale, les différents volets de la surveillance ont été renforcés et une information européenne a été effectuée. Des informations sur les infections à VWN et les mesures de protection individuelles contre les piqûres de moustique ont été délivrées par communiqués de presse. Des démoustications ciblées ont été réalisées autour des domiciles des cas et des élevages de chevaux concernés.

Des mesures de prévention visant à maîtriser le risque de contamination par transfusion sanguine ont été réalisées par l'EFS. Des mesures non spécifiques (exclusion temporaire des donneurs, suppression des collectes programmées dans la zone définie à risque) ont été mises en œuvre en 2003 dans le Var [7,8]. Ces mesures reprises lors de chaque alerte sont susceptibles d'être complétées par le recours à un test de dépistage du génome viral dans des situations particulières. Ce test a été

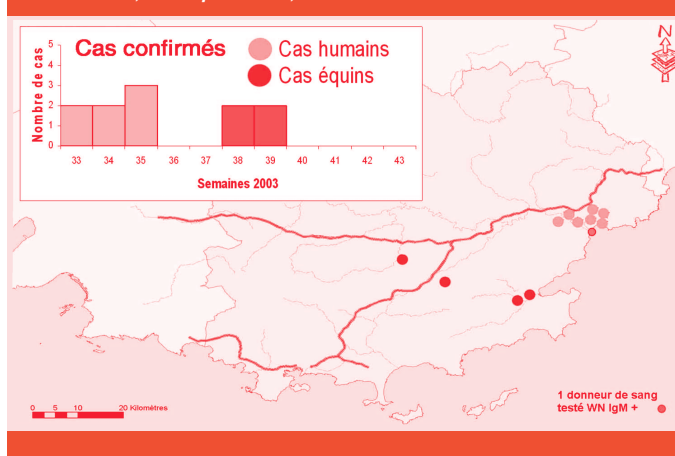
<sup>4</sup> DGAL-Afssa-Ddsv-66, tableau et carte de suivi des cas équins d'infection à virus West Nile dans les Pyrénées Orientales, 17 novembre 2006.

**Tableau 1** Caractéristiques démographiques et cliniques des cas suspects d'infection humaine à virus West Nile signalés dans les 9 départements du pourtour méditerranéens du 1<sup>er</sup> juin 2003 au 31 octobre 2006, France  
*Table 2* Clinical and demographical characteristics of suspected cases of human West Nile Virus infections in nine administrative areas located on the Mediterranean coastline, 1 June 2003 - 31 October 2006, France

	2003	2004	2005	2006	Total
Total cas suspects d'infection à virus West Nile	70	69	120	118	377
Délais médian de signalement (en jours)	8,0	5,0	5,6	5,0	
Sex-ratio (Homme / Femme)	1,6	0,8	1,1	1,2	
Répartition par âge (en année)					
Étendue	15-91	15-84	15-84	15-81	
Moyenne	45	41	38	40	
Médiane	38	37	34	37	
Formes cliniques					
Cas renseignés cliniquement	70	69	120	79*	338
Méningites	41	47	82	57	227
Encéphalites	22	18	18	12	70
Autres formes neurologiques	7	4	20	10	41

\* Données incomplètes CHU Marseille

**Figure 2** Répartition par semaine de début des signes et localisation géographique des cas groupés humains et équins confirmés d'infection à VWN, département du Var, été 2003 / *Figure 1* Weekly distribution of symptoms onset and geographical area of human and animal clustered cases confirmed for WNL, Var département, summer 2003



validé [18] et utilisé en 2004 en Camargue [11,14] pour sécuriser le stock de produits sanguins prélevés durant le mois précédent l'alerte, dans la zone de l'épizootie équine. En 2006, dans les Pyrénées Orientales, la circulation du virus étant limitée et la densité de vecteurs très faible, aucune mesure de restriction n'a été mise en œuvre concernant les dons de sang (tableau 2).

## Discussion et conclusion

Le bon fonctionnement du dispositif de surveillance du virus West Nile, montre l'intérêt d'une approche pluridisciplinaire dans le domaine des épizooties, et tout particulièrement lorsque la maladie possède un réservoir sauvage, qu'elle est transmise par un vecteur et qu'elle touche cliniquement des animaux domestiques et l'homme. En effet, l'apparition du VWN et l'intensité de la circulation virale ont pu être détectées à trois reprises par la combinaison des différents volets de cette surveillance. Lors de ces trois épisodes, la surveillance élargie à l'ensemble du pourtour méditerranéen a montré que la circulation du VWN était restée limitée dans le temps et dans l'espace. En 2003 des cas humains puis équins ont été décrits dans le département du Var. Très vite une extension de la surveillance a été menée et l'intervention coordonnée des différents volets de la surveillance a permis d'appréhender globalement l'épizootie dans ce département. En 2004 en Camargue et en 2006 dans les Pyrénées-Orientales, le partage d'informations entre acteurs de la surveillance a contribué à l'évaluation rapide du risque. Des mesures de protection des populations, avec des démoustications ciblées et des conseils de protection individuelle contre les piqûres de moustiques ont pu être rapidement mises en œuvre. En 2005, alors qu'un début de polémique était apparu sur le risque sanitaire lié à une prolifération de moustiques *Aedes caspius* dans les Bouches-du-Rhône, l'absence de circulation du VWN constatée par les différents volets de la surveillance et la faible compétence vectorielle de cette espèce a permis de réaliser une communication claire auprès du public [11].

La surveillance humaine repose uniquement sur la détection de cas sévères et la question de la sensibilité de ce volet de la surveillance a pu être posée. Cependant, la combinaison avec les autres volets a accru la sensibilité globale de la surveillance. De plus, lorsque les alertes de circulation virale ont été lancées, le renforcement de la surveillance humaine n'a jamais permis de détecter de cas confirmés ayant pu échapper au dispositif. Le signalement est basé sur les établissements de soins susceptibles de prendre en charge des cas de méningites ou d'encéphalites. Les actions de sensibilisation menées depuis plusieurs années auprès d'eux ainsi que les relances systématiques lors des alertes ont contribué à améliorer la détection et le signalement de cas suspects d'infection à VWN. Cette meilleure adhésion se vérifie par l'augmentation du nombre de cas déclarés depuis deux ans.

Le diagnostic sérologique basé sur la détection d'IgM VWN maintenant réalisable avec des réactifs commerciaux est rapide et permet une alerte pré-

**Tableau 2 Répartition par semaine de début des signes et localisation géographique des cas groupés humains et équins confirmés d'infection à VWN, département du Var, France, été 2003**  
*Table 2 Weekly distribution of symptoms onset and geographical area of human and animal clustered cases confirmed for WNL, Var département, France, summer 2003*

	2003	2004	2005	2006
Activation de tous les volets de la surveillance West Nile	Oui	Oui	–	Oui
Information européenne	Oui	Oui	–	Oui
Mesures de santé publique				
Communiqué de presse Info épizootie West Nile	Oui	Oui	Info absence de risque WN*	Oui
Mode de transmission	Oui	Oui	–	Oui
Mesures de protection individuelles contre les moustiques	Oui	Oui	Oui	Oui
Démoustication ciblée	Autour du domicile des cas	Autour des centres équestres	–	Zone déjà démoustiquée
Restrictions des dons de sang	Oui	Oui	Non	Non

\* Alerte prolifération de moustiques dans les Bouches du Rhône, mais avec absence de circulation du virus West Nile cette année là

coce. La présence de réactions croisées entre virus proches comme la dengue, ou l'encéphalite à tiques (non présents dans le pourtour méditerranéen) et le West Nile nécessite néanmoins des tests de confirmation.

Pendant ces quatre années de surveillance 2003-2006, la coordination et l'inter réactivité entre les différents acteurs de la surveillance, se sont traduits par des réadaptations rapides du dispositif sur les zones touchées par le VWN. Cette réactivité et cette adaptabilité sont des caractéristiques importantes à pérenniser, car même si le VWN est resté localisé et a semblé ne pas pouvoir s'étendre sur le pourtour méditerranéen, ces épizooties récurrentes conservent un potentiel de risque pour la santé animale et humaine avec des manifestations imprévisibles dépendantes de nombreux facteurs écologiques et climatiques.

## Remerciements

Aux infirmiers et médecins inspecteurs de la santé publique des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass) et aux médecins, biologistes et cliniciens des établissements de soins publics et privés de l'inter région sud, à l'unité des virus émergents de la faculté de médecine de Marseille, à l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps), aux Directions départementales et laboratoires départementaux des services vétérinaires (Ddsv et Ldav), aux services départementaux de l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS), au Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (CIRAD-EMVT), à la station biologique de la Tour du Valat et à l'Institut de recherche pour le développement (IRD).

## Références

- [1] Tsai TF et alii. West Nile Encephalitis epidemic in south-eastern Romania. *Lancet* 1998; 352:767-71.
- [2] Farzad Mostashari, Michel L Bunning, Paul T Kitsutani et Coll: Epidemic West Nile encephalitis, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey. *The Lancet*. Vol 358 July 28, 2001.
- [3] Charrel RN, De Lamballerie X. Infections à virus West Nile : le point sur une maladie virale émergente. *La lettre de l'Infectiologue*. Tome XVIII n°1 - janv.-fév. 2003.
- [4] Hoffmann L, Mouchet J, Rageau J, Hannoun C, Joubert L, Oudar J, Beytout D. Épidémiologie du virus West Nile: étude d'un foyer en Camargue. II. Esquisse du milieu physique, biologique et humain. *Ann Inst Pasteur (Paris)* 1968 Apr; 114(4):521-38.
- [5] Murghe B, Murri S, Zientara S, Labie J, Durand B, Durand JP, Zeller HG. West Nile in France in 2000: the return 38 years later. *Emerging Infectious Diseases*; 7:692-696.
- [6] Perra A, Zientara S, Murgue B, Zeller H, Hars J, Mathieu B, Lagneau C, Gloaguen C, Thill E, Durand JP, de Lamballerie X,

Charrel R, Armengaud A, Pradel V, Capek I, Dufour B. La surveillance du virus West Nile en France en 2001, BEH, 2002; 33:161-163. (Consulté le 28 février 2007), disponible sur <http://www.invs.sante.fr/beh/2002/33/index.htm>

[7] InVS et Cire Sud: Bilan de la surveillance et de l'investigation des infections humaines à virus West Nile sur l'inter région sud en 2003. Rapport d'étude InVS (94415 St-Maurice) juin 2005. (Consulté le 28 février 2007), Disponible sur [http://www.invs.sante.fr/publications/2005/west\\_nile\\_2003/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/west_nile_2003/index.html)

[8] Capek I. La surveillance des infections à virus West Nile en France, 2001-2003. (en ligne). In: Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2005. (Consulté le 25 février 2007), disponible sur [http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/west\\_nile.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/west_nile.html)

[9] Groupe de travail sur la surveillance de l'infection à virus West Nile en France. Rapport sur la surveillance de l'infection à virus West Nile en France. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, juin 2004. (Consulté le 25 février 2007) et disponible sur <http://www.afssa.fr/Object.asp?IdObj=25490&Pge=0&CCH=070228111223:26:4&cvSID>

[10] Languille J, Zientara S, Zeller H, Hendriks P, Armengaud A, Hars J. Bilan de la surveillance West Nile en France en 2004. *Afssa, Bulletin épidémiologique* N° 17, juin 2005, disponible sur <http://www.afssa.fr/Ftp/Afssa/33675-33676.pdf> (consulté le 25 février 2005).

[11] InVS et Cire Sud: Bilan de la surveillance et de l'investigation des infections humaines à virus West Nile sur l'inter région sud en 2004, 2005, 2006. Rapports d'étude InVS. (Consulté le 4 mars 2007), disponible sur [http://www.paca.sante.gouv.fr/pow/ldcplg?ldcService=SS\\_GET\\_PAGE&ssSourceNodeId=501&ssDocName=PACA\\_002481](http://www.paca.sante.gouv.fr/pow/ldcplg?ldcService=SS_GET_PAGE&ssSourceNodeId=501&ssDocName=PACA_002481)

[12] Mailles A, Dellamonica P, Zeller H, et al. Human and equine West Nile virus infection in France, August-September 2003. *Eurosurveillance* weekly 2003, 7(43); 23/10/2003. (Consulté le 25 février 2007), disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ew/2003/031023.asp#1>

[13] Del Giudice P, Schuffenecker I, Vandenbos F, Couillon E, Zeller H. Human West Nile virus, France. *Emerg Infect Dis*. 2004 Oct; 10(10):1885-6. (Consulté le 28 février 2007), disponible sur <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no10/03-1021.htm>

[14] Zeller H, Zientara S, Hars J, Languille J, Mailles A, Tolou H, Paty MC, Schaffner F, Armengaud A, Gaillan P, Legras JF, Hendriks P. West Nile outbreak in horses in Southern France: September 2004. *Eurosurveillance* Weekly 2004, 8(41): 07/10/2004. (Consulté le 28 février 2007), disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/041007.asp#3>

[15] Zeller HG, Schuffenecker I. West Nile virus: An overview of its spread in Europe and the Mediterranean basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004, 23:147-156.

[16] Jourdain E, Schuffenecker I, Korimbocus J, Reynard S, Murri S et al. West Nile virus in wild resident birds, Southern France, 2004. *Vector Borne and Zoonotic Diseases* (in press).

[17] Schuffenecker I, Peyrefitte CN, el Harrak M, Murri S, Leblond A, Zeller H. West Nile virus in Morocco, 2003. *Emerg Infect Dis* 2005, 11(2), 306-309.

[18] Gallian P, De Micco P, De Lamballerie X, Levayer T, Levacon F, Guntz P, Mercier B, Dupond I, Cornillot C, Andreu G. Prevention of West Nile virus transmission by blood transfusion a comparison of nucleic acid test screening assays. *Transfusion*; 2005 Sept; 45(9):1540-1.

## MODIFICATIONS DES FICHES DE DÉCLARATION OBLIGATOIRE

### Infections invasives à méningocoque, tuberculose et VIH-sida

Juillet 2007

#### Infections invasives à méningocoque (IIM)

Pour tenir compte de l'évolution des techniques de diagnostic, la définition de cas des infections invasives à méningocoque à signaler et à déclarer a été modifiée sur la base d'un avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (19 mai 2006), par la Direction générale de la santé par voie de circulaire n° DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006. Elle intègre désormais, en plus des critères antérieurs, le diagnostic par réaction d'amplification en chaîne du génome des méningocoques (PCR : *polymerase chain reaction*) à partir d'un site normalement stérile ou d'une lésion cutanée purpurique.

Dans l'entourage d'un cas répondant à cette définition, une prophylaxie doit être envisagée conformément aux recommandations en vigueur (Circulaire N° DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque).

La nouvelle fiche de déclaration obligatoire des IIM, les tableaux de bord hebdomadaires des signalements, et toute information complémentaire sur la surveillance des IIM en France sont disponibles sur le site Web de l'InVS, rubrique « Dossiers thématiques / Méningocoque » ou chemin <http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/default.htm>

#### Tuberculose

La déclaration obligatoire de tuberculose a été modifiée et les nouveaux formulaires sont disponibles depuis juillet 2007.

La fiche initiale de déclaration a été modifiée pour mieux caractériser les populations les plus exposées à la tuberculose et prendre en compte l'évolution de la politique vaccinale en matière de BCG.

Par ailleurs, une fiche a été créée pour documenter les issues de traitement antituberculeux des patients qui ont fait l'objet d'une déclaration initiale de tuberculose maladie depuis janvier 2007. L'objectif de cette surveillance est de fournir des indicateurs d'évaluation de la lutte antituberculeuse : proportion de cas ayant achevé leur traitement dans les 12 mois qui suivent sa mise en place et, le cas échéant, les raisons pour lesquelles le traitement n'a pas été achevé. Les caractéristiques des personnes n'ayant pas achevé leur traitement pourront ainsi être étudiées afin de proposer des améliorations dans la prise en charge de ces personnes.

Les nouveaux formulaires de déclaration, la base de données mise à jour (données 2005) ainsi qu'un document d'information sur le dispositif et les modalités de déclaration sont disponibles sur le site web de l'InVS, rubrique « Dossiers thématiques / Tuberculose » ou chemin <http://www.invs.sante.fr/surveillance/tuberculose/default.htm>

#### Infection par le VIH et sida

La déclaration obligatoire anonymisée de l'infection par le VIH et du sida, mise en place en 2003, est modifiée en juillet 2007 afin d'améliorer l'exhaustivité et la qualité des données recueillies, de la façon suivante :

1. Modification des fiches de déclaration obligatoire d'infection par le VIH et de sida chez l'adulte et l'adolescent (précisions sur les critères de déclaration, suppression, modification et ajout de variables). Les nouvelles fiches seront progressivement diffusées au cours du second semestre 2007.
2. Création de 2 fiches distinctes pour la déclaration obligatoire d'infection par le VIH et de sida chez l'enfant de moins de 15 ans. La notification d'infection par le VIH de l'enfant est désormais initiée par le biologiste, comme chez l'adulte. Ces fiches sont à utiliser à partir de juillet 2007.

Les fiches de déclaration, comportant 3 à 5 feuillets autocopiants, ne peuvent être ni photocopiées, ni téléchargées depuis Internet. Les déclarants (biologistes et cliniciens) s'approvisionnent auprès de la Ddass de leur département d'exercice.

La surveillance virologique (dépôt sur buvard, par le biologiste, de quelques microlitres du sérum ayant servi au diagnostic et envoi au Centre national de référence du VIH qui réalise un test d'infection récente et un sérotypage) se poursuit sans modification des différents supports (buvards, sachets plastiques et enveloppes T). Cette surveillance ne concerne que l'adulte et l'adolescent.

Des informations supplémentaires sur la surveillance du VIH/sida, ainsi que les données issues de cette surveillance sont disponibles sur le site web de l'InVS, rubrique « Dossiers thématiques / VIH/sida /infection à VIH et sida en France » ou chemin <http://www.invs.sante.fr/surveillance/vih-sida/default.htm>



INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

## JOURNÉES DE VEILLE SANITAIRE

« La veille sanitaire au service des populations »

29 et 30 novembre 2007

Cité des sciences et de l'industrie, Paris

Pré-inscriptions gratuites sur le site internet de l'InVS :

[http://www.invs.sante.fr/display/?doc=agenda/jvs\\_2007/infos\\_jvs.htm](http://www.invs.sante.fr/display/?doc=agenda/jvs_2007/infos_jvs.htm).

Pour tout renseignement : [communication@invs.sante.fr](mailto:communication@invs.sante.fr).

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec indication de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

**Directeur de la publication** : Pr Gilles Brückner, directeur général de l'InVS  
**Rédactrice en chef** : Florence Rossollin, InVS, [redactionBEH@invs.sante.fr](mailto:redactionBEH@invs.sante.fr)  
**Rédactrice en chef adjointe** : Valérie Henry, InVS, [redactionBEH@invs.sante.fr](mailto:redactionBEH@invs.sante.fr)  
**Comité de rédaction** : Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Dr Juliette Bloch, InVS ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheyrol, Service de santé des Armées ; Dr Yuriko Iwatsubo, InVS ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Dr Loïc Josseran, InVS ; Eric Jouglu, Inserm CépIdc ; Dr Bruno Morel, InVS ; Josiane Pillonel, InVS ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.  
 N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

**Diffusion / abonnements** : Institut de veille sanitaire - BEH rédaction  
 12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex  
 Tél : 01 55 12 53 25/26  
 Fax : 01 55 12 53 35 - Mail : [redactionbeh@invs.sante.fr](mailto:redactionbeh@invs.sante.fr)  
 Tarifs 2007 : France et international 52 € TTC  
 Institut de veille sanitaire - Site Internet : [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)

**Imprimerie** : Actis / Maulde & Renou Paris  
 16-18, quai de la Loire - 75019 Paris