

(JC. Janaud, S. Aberrane, S. Dubois, A. Thebaut). De nombreuses autres personnes et structures ont par ailleurs contribué à l'investigation et la gestion de cette épidémie : InVS (H. Aubry-Damon, A. Lepoutre, G. Delmas, V. Goulet, H. de Valk) ; Cclin Sud-Est (L. Ducruet, A. Savey, A. Vincent, I. Poujol) ; Cclin Paris-Nord (A. Carbonne, D. Landriu, A. Bourmaud) ; SERMHA, Institut Pasteur de Lille (C. Eloire, F. Dupont) ; Laboratoire vétérinaire départemental de l'Allier (A. Reynaud, M.L. Diot) ; DGCCRF (P. Dauchet, O. Pierre, G. Cousyn, Mme Guichaoua, Mr Rosec, Mr Cheront) ; Afssaps (Yves Cortez, I. Salvétat, F. Hubert) ; Ddass de l'Allier (D. Delettre) ; Ddass du Val d'Oise (M. Gastellu-Etchegorry) ; Ddass du Val de Marne (C. Rousseau) ; DDSV de l'Allier ; Alexandre Leclercq ; DGS (S. Veyrat, L. Pochat).

RÉFÉRENCES

- [1] Lai KK. *Enterobacter sakazakii* infections among neonates, infants, children and adults: case reports and a review of the literature. *Medicine* 2001; 80:113-22.
- [2] Commission du codex alimentarius. Profil de risque de *Enterobacter sakazakii* et d'autres micro-organismes dans les préparations en poudre pour nourrissons. Comité du codex sur l'hygiène alimentaire. 36^{ème} session, Washington DC, États-Unis d'Amérique, 29 mars – 3 avril 2004. ftp://ftp.fao.org/codex/ccfh36/fh04_12f.pdf
- [3] Muytjens HL, Roelofs-Willems H, Jaspas GHJ. Quality of powdered substitutes for breast milk with regards to members of the family *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 1988; 26:743-6.

- [4] Société française d'hygiène hospitalière. Guide pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales en maternité. Version 2, juin 2003, p. 82-4. http://www.sfhf.net/telechargement/recommandations_guidematernite.pdf
- [5] Cclin Paris-Nord et Inter Clin Pédiatrique. Alimentation du nourrisson en collectivité pédiatrique : conditions de préparation et circuit des biberons, juin 1999. 35 p. <http://www.ccr.jussieu.fr/cclin/Guides/alimenourrisson.pdf>
- [6] Autorité européenne de sécurité des aliments. Avis du groupe scientifique sur les risques biologiques sur une demande de la Commission relative aux risques microbiologiques dans les préparations pour nourrissons et les préparations de suite. *The EFSA Journal* 2004; 113:1-35. http://www.efsa.eu.int/science/biohaz/biohaz_opinions/691_fr.html
- [7] OMS. Joint FAO/WHO Workshop on *Enterobacter sakazakii* and other micro-organisms in powdered infant formula, Geneva, 2-5 February 2004. <http://www.who.int/foodsafety/micro/jemra/meetings/feb2004/en/>
- [8] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons. Juillet 2005, 62 p. <http://www.afssa.fr/Ftp/Afssa/32117-32118.pdf>

Utilisation de tests salivaires dans l'investigation d'une épidémie d'hépatite A, Auvergne, décembre 2004

Patricia Santa-Olalla^{1,2}, Anne-Marie Roque-Afonso³, Elisabeth Couturier¹, Benoît Cottrelle⁴, Corinne Drougard⁴, Christine Lecadet-Morin⁵, Patricia Lebrand³, Jean Beytout⁶, Daniel Lévy-Bruhl¹, Elisabeth Dussaix⁴, Elisabeth Delarocque-Astagneau¹

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ² European Programme for Intervention Epidemiology Training-Epiet

³ Centre national de référence pour les virus à transmission entérique, Villejuif

⁴ Cellule interrégionale d'épidémiologie Auvergne, Clermont-Ferrand

⁵ Direction départementale des affaires sanitaires et sociales, Puy-de-Dôme ⁶ Centre hospitalier universitaire, Clermont-Ferrand

INTRODUCTION

En novembre 2004, 6 cas d'hépatite A survenus en deux semaines (5 élèves d'une école maternelle et primaire et un parent) ont été signalés à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) du Puy-de-Dôme. La distribution des cas dans le temps était en faveur d'une exposition ponctuelle à une source d'infection commune. Très rapidement, des informations sur la maladie et sa prévention étaient données aux familles et des mesures d'hygiène mises en place dans l'école.

Une investigation épidémiologique et environnementale a été conduite afin de décrire l'épidémie, de préciser les modes de transmission, d'identifier la source et adapter les mesures de contrôle. De plus, afin de documenter la transmission virale dans l'école et les familles, des tests salivaires ont été réalisés. C'est la première fois que cette méthode est utilisée en France pour investiguer une épidémie d'hépatite A en collectivité et y documenter la transmission du virus.

MÉTHODES

Un cas a été défini comme toute personne fréquentant l'école ou appartenant au foyer d'un enfant fréquentant cette école, chez laquelle et depuis le 1^{er} octobre 2004 :

- des anticorps IgM anti-VHA ont été mis en évidence dans le sérum ou la salive (cas certain) ;

ou

- ayant développé un ictère et ayant un lien épidémiologique avec un cas certain (cas probable).

Les cas ont été recherchés auprès des laboratoires d'analyse de biologie médicale et d'un laboratoire hospitalier (signalement des sérologies IgM anti-VHA positives depuis le 1^{er} octobre 2004 et pendant 4 mois) et des médecins des cabinets de la zone géographique de résidence des cas. Pour identifier des formes non-symptomatiques d'hépatite A, nous avons complété la recherche des cas par un dépistage salivaire des anticorps anti-VHA auprès des élèves, le personnel de l'école ainsi que leurs familles proches (personnes vivant sous le même toit).

La recherche d'anticorps anti-VHA dans la salive permet de détecter des infections récentes (présence d'IgM spécifiques)

ou anciennes (présence d'anticorps totaux spécifiques sans IgM). A la différence des tests sériques, les tests salivaires ont une spécificité de 100 %, mais leur sensibilité peut varier entre 80-100 % [1] et la durée de détection des IgM dans la salive excède rarement 2 mois [2,3]. La concordance entre les tests salivaires et sériques est supérieure à 88 % [1,4,5]. C'est une technique simple et non invasive comparée aux tests sérologiques et donc très utile pour l'investigation de cas groupés dans des collectivités scolaires [2,3]. Les salives ont été recueillies grâce au dispositif « Salivette » (Sarstedt, Mercey le Grand, France). La recherche des anticorps spécifiques a été réalisée par le Centre national de référence (CNR) pour les virus des hépatites à transmission entérique par adaptation des kits commerciaux DiaSorin (Salluggia, Italie). La détection des IgM anti-VHA a été réalisée par ELISA immunocapture et celle des anticorps totaux anti-VHA par une technique ELISA basée sur la compétition [5]. Le calcul du seuil de positivité a été modifié pour augmenter la sensibilité vis-à-vis des anticorps salivaires en utilisant la moyenne des densités optiques de 3 témoins négatifs plus 3 déviations standard. Le protocole d'étude a reçu un avis favorable du Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Le dépistage salivaire a été réalisé auprès des élèves, du personnel de l'école ainsi que de leurs familles proches à deux reprises, le 2 décembre (1^{er} passage) et 8 semaines après (2^{ème} passage). Un questionnaire sur les symptômes/signes cliniques, antécédent d'hépatite et expositions à risque à partir du 1^{er} octobre 2004 leur a été proposé : scolarisation et lieu, fréquentation de centre de loisirs, crèche..., contact avec une école ou collectivité d'enfants pour les adultes, contact avec un cas, voyage, consommation des fruits de mer, fréquentation d'une piscine, type d'eau de boisson, participation aux activités/événements pour les enfants, fréquentation de la cantine scolaire et aliments consommés.

Nous avons procédé à une analyse de cohorte rétrospective incluant les personnes fréquentant l'école (enfants et personnel) ce qui a permis de calculer les risques relatifs (RR) et leur intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) pour les expositions à risque d'hépatite A.

L'enquête environnementale a consisté à évaluer l'hygiène générale des locaux de l'école (toilettes, cantine...), le fonctionnement de la cantine (origine et préparation des repas, nombre de services...) et à inspecter le système d'approvisionnement en eau.

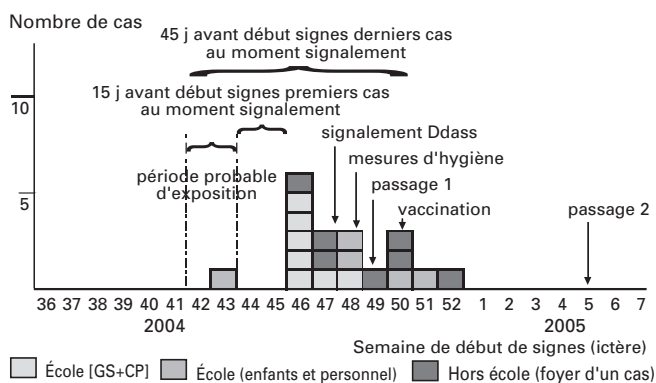
RÉSULTATS

L'école maternelle et primaire compte cinq classes de double/triple niveau (maternelle au CM2) avec au total 122 élèves et 11 enseignants, assistantes maternelles et personnel de cuisine. Lors du 1^{er} passage, parmi les 383 personnes éligibles (élèves : 122, personnels : 11 et familles proches : 250), 375 (98 %) ont complété le questionnaire et 346 (90 %) réalisé le test salivaire. Lors du 2^{ème} passage, 171 personnes (55 % des personnes éligibles) ont participé au dépistage des anticorps anti-VHA.

Au total, entre le 20 novembre 2004 et le 15 février 2005, 29 cas ont été identifiés (28 certains et 1 probable) dont 8 adultes et 21 enfants (figure 1). Parmi les 28 cas certains, 10 cas ont eu un test salivaire et une sérologie positives, 10 cas ont bénéficié seulement d'un test salivaire et 4 cas d'une seule sérologie sanguine. Un cas avait développé la maladie avant le premier passage et 3 cas entre les deux passages, ces 4 cas avaient un test salivaire négatif et ont été diagnostiqués par sérologie.

Figure 1

Distribution hebdomadaire des cas d'hépatite A avec ictère, épidémie d'hépatite A dans une école, Auvergne, 2004-2005



Vingt-et-un cas fréquentaient l'école (enfants ou adultes) et 8 appartenaient aux foyers de ceux-ci. La recherche des cas auprès des laboratoires et des médecins du secteur n'a pas identifié de cas en-dehors de ceux liées à l'école ou à leur familles. Dix-neuf cas ont développé un ictère, 7 des 8 adultes (88 %) et 12 des 21 enfants (57 %). Les tests salivaires ont identifié 3 cas parmi les 6 enfants qui n'avaient que des signes généraux (anorexie, asthénie, fièvre,...) et 4 cas complètement asymptomatiques (1 adulte et 3 enfants). Au total, 25 % de cas ont été identifiés grâce aux tests salivaires (tableau 1).

Au sein de l'école, les premiers cas sont apparus chez les enfants appartenant au niveau grande section (GS) de la classe [GS+CP]. C'est dans cette classe que le taux d'attaque est le plus élevé (tableau 2). Tous les cas appartenant à l'école ont mangé à la cantine au moins une fois dans la période probable d'exposition (2 semaines avant la semaine de début des signes des 1^{ers} cas connus au moment du signalement et jusqu'à 6 semaines avant le début des signes des derniers cas connus au moment du signalement). Le risque de développer une hépatite A était plus élevé pour la fréquentation de la classe [GS+CP], la participation à un goûter d'anniversaire ayant eu lieu pendant la période probable d'exposition et pour le fait de manger au 1^{er} service de cantine (tableau 2). Cependant, le goûter d'anniversaire a concerné uniquement la classe [GS+CP] et aucun cas n'est survenu parmi les enfants de la classe [GS+CP] qui ne mangeaient pas au 1^{er} service. Une analyse multivariée des facteurs d'exposition n'a pu être réalisée en raison de la forte colinéarité des expositions et de la taille des effectifs, en particulier du fait de l'absence des cas parmi les non-exposés à un des facteurs.

L'enquête environnementale effectuée par la Direction départementale des services vétérinaires (DSV) et la Cellule inter-régionale d'épidémiologie (Cire) n'a pas révélé de dysfonctionnement majeur, hormis des conditions de lavage des mains insuffisantes.

DISCUSSION

Dans cette épidémie, le nombre de cas était important et les cas regroupés dès l'alerte, caractéristiques peu observées lors des épisodes de cas signalés habituellement en milieu scolaire [6]. De plus, l'allure de la courbe évoquait une source de contamination commune que l'investigation n'a pu identifier formellement. L'hypothèse d'un aliment contaminé initialement a pu être raisonnablement écartée en raison de l'absence de cas communautaires et de l'absence d'aliments à risque dans les menus servis. L'hypothèse d'aliment(s) contaminé(s) par un préparateur infecté a également été écartée. En effet, la semaine de début des signes d'une des personnes impliquées dans la préparation des repas était identique à celle des enfants et les autres préparateurs n'avaient pas présenté d'infection récente comme en témoignaient leurs résultats de tests salivaires. Une transmission de personne à personne reste la plus probable, avec comme principale hypothèse l'exposition simultanée des enfants à un enfant infecté pour expliquer le caractère très groupé des cas. Les premiers cas sont survenus dans la classe [GS+CP], classe ayant le taux d'attaque le plus élevé. De plus, à l'école, ces enfants partageaient les mêmes sanitaires avec des conditions non satisfaisantes de lavage des mains. Nous n'avons pas retrouvé de fréquentation d'une activité à risque telle que piscine ou patageoire [7].

Les méthodes utilisées pour l'investigation ont inclus la recherche des cas par dépistage salivaire. Les tests salivaires ont permis d'identifier des cas n'ayant que des signes généraux, de même que des cas asymptomatiques et de ce fait de mieux apprécier l'ampleur de l'épidémie et diminuer les erreurs de classification vis-à-vis de la maladie pour l'analyse de cohorte.

Tableau 1

Description des cas d'hépatite A selon les signes cliniques et le test diagnostique initial, épidémie d'hépatite A dans une école, Auvergne, 2004-2005

Signes cliniques	Enfants				Adultes				TOTAL		
	Méthode diagnostique ¹		Test salivaire	Sérologie	Méthode diagnostique ¹		Sérologie	Clinique ³	N	(%)	
N	(%)	N			(%)						
Ictère	12	(57)	1	11	7	(88)	2	4	1	19	(65)
Signes généraux seulement ²	6	(29)	3	3	0	(0)	0	0	0	6	(21)
Asymptomatique	3	(14)	3	0	1	(12)	1	0	0	4	(14)
TOTAL	21	(100)	7 (33 %)	14 (67 %)	8 (100)	3 (38 %)	4 (50 %)	1 (12 %)	29	(100)	

¹ Méthode diagnostique initiale.

² Au moins un des signes suivants : anorexie, asthénie, fièvre, vomissements, diarrhée, douleur abdominale.

³ Cas probable.

Tableau 2

Taux d'attaque et risque relatif d'hépatite A selon les différentes expositions, épidémie d'hépatite A dans une école, Auvergne, 2004-2005

Classe	Cas	Total ¹	TA (%)	RR	IC à 95 %
Très petite, petite section, moyenne section	2	24	8,3	Référence	-
Grande section + CP	11	24	45,8	5,5	1,4 - 22,2
CP + CE1	2	19	10,5	1,3	0,2 - 8,2
CE2 + CM1	5	23	21,7	2,6	0,6 - 12,1
CM1 + CM2	0	22	-	Indéfini	-
	20	112	17,7		

¹ Nombre de personnes susceptibles parmi les élèves.

Évènement	Exposés			Non exposés			RR	IC à 95 %
	Cas	Total ¹	T.A (%)	Cas	Total ¹	T.A (%)		
Goûter d'anniversaire	10	15	66,6	11	117	9,4	7,1	3,6 - 13,8
Cantine (oui/non)	21	96	21,8	0	26	-	-	-
Cantine (toujours/parfois-jamais)	16	51	31,4	5	71	7,0	4,5	1,7 - 11,4

¹ Nombre de personnes susceptibles parmi l'ensemble du personnel de l'école et les élèves.

Cantine	Cas	Total ¹	TA (%)	RR	IC à 95 %
Cantine (parfois-jamais)	5	71	7,0	Référence	-
1 ^{er} service (toujours)	11	20	55,0	7,8	3,1 - 19,9
2 ^{ème} service (toujours)	4	29	13,8	2,0	0,6 - 6,8
TOTAL	20	120	16,6		

¹ Nombre de personnes susceptibles parmi l'ensemble du personnel de l'école et les élèves.

Dans le cadre de la création du Centre national de référence, la mise au point de la technique des tests salivaires pour l'hépatite A en France a pu être réalisée. Elle a déjà été utilisée dans d'autres pays pour la réalisation d'enquêtes de prévalence en population générale [8], lors d'investigations de cas groupés survenus dans un établissement pour enfants handicapés [9] ou en collectivités scolaires [10-12]. Cependant, en milieu scolaire, soit un seul passage a été réalisé, soit les tests salivaires n'ont pas concerné les familles proches. Seule une étude a inclus les proches et a comporté 2 passages avec un taux de participation d'environ 60 % [11]. Ces études ont permis d'une part de calculer un taux d'attaque global sur une école élémentaire d'environ 13 % [10], plus important dans les petites classes (CP, CE1) [11], comparable à ce que nous avons observé et d'autre part de donner la proportion de cas avec ou sans symptômes. Ainsi une étude a montré que la proportion d'enfants présentant un ictere était de 41 % [10], dans l'autre étude, 62 % des enfants étaient complètement asymptomatiques [11]. Dans cette épidémie en Auvergne, deux passages incluant un questionnaire sur les symptômes et un prélèvement salivaire auprès des enfants et du personnel de l'école ainsi qu'auprès des familles proches ont été réalisés avec un excellent taux de participation (plus de 90 % lors du 1^{er} passage), reflet d'une très bonne acceptabilité par les familles.

En raison du nombre important de sujets symptomatiques au moment de l'enquête, le potentiel de poursuite de la transmission était important. En complément des mesures d'hygiène mises en place dans l'école et recommandées aux familles, et après avis favorable du Comité technique des vaccinations (CTV), une vaccination a été proposée aux personnes non immunes en fonction des résultats des tests salivaires.

L'indication d'une vaccination lors de cas d'hépatite A dans les écoles est une question récurrente en France lors du signalement de cas groupés en milieu scolaire [6] en l'absence de recommandation du Comité technique des vaccinations. En effet, l'analyse de la littérature ne permet pas jusqu'à présent d'argumenter de manière suffisante une telle stratégie. L'étude de la transmission du VHA dans ces situations représente donc un élément important pour alimenter cette réflexion.

REMERCIEMENTS

Nous remercions chaleureusement les personnes suivantes : Dr Beranger, Mme Bonnet, M. Cormarais, Mme Lempereur, Mme Peyrol, Dr Warin, les médecins généralistes et les biologistes des laboratoires du secteur, de même que toutes les familles ayant accepté de participer à cette enquête.

RÉFÉRENCES

- 1] Oba IT, Spina AMM, Saraceni CP et al. Detection of hepatitis A antibodies by ELISA using saliva as clinical samples. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, July/Aug. 2000; 42, (4):97-200.
- 2] Parry JV, Perry KR, Panday S and Mortimer PP. Diagnosis of hepatitis A and B by testing saliva. *J Med Virol.* 1989 Aug; 28(4):255-60.
- 3] Bull AR, Kimmance KJ, Parry JV and Perry KR. Investigation of an outbreak of hepatitis A simplified by salivary antibody testing. *Epidem Infect* 1989; 103:371-76.
- 4] Piacentini SC, Thieme TR, Beller M and Davidson SL. Diagnosis of hepatitis A, B and C using oral samples. *Ann NY Acad Sci.* 1993; 694:334-36.
- 5] Parry JV, Perry KR, Mortimer PP. Sensitive assays for viral antibodies in saliva: an alternative to tests on serum. *Lancet.* 1987 Jul 11; 2(8550):72-5.
- 6] Haus R, Delarocque-Astagneau E, Valenciano M, Vaillant V. Cas d'hépatite A en collectivités signalées aux Ddass, bilan des investigations et des recommandations. *Bull.Epidemiol-Hebd* 2002; 49:245-6.
- 7] Hubert B, Bourderieux C, Dubois Mme, Marquis M. Epidémie d'hépatite A liée à la fréquentation d'une pataugeoire. *Bull.Epidemiol-Hebd* 1999; 4:13-4.
- 8] Morris-Cunnington MC, Edmunds WJ, Miller E and Brown DG. A population-based seroprevalence study of hepatitis A virus using oral fluid in England and Wales. *Am J Epidemiol* 2004; 159:786-94.
- 9] Ang LH. Outbreak of hepatitis A in a special needs school in Kent: 1999. *Commun Dis Public Health* 2000; 3:139-40.
- 10] Jacobson SK, Buttery R, Parry JV, Perry KR, Wreghitt TG. Investigation of a hepatitis A outbreak in a primary school by sequential saliva sampling. *Clinical and diagnostic virology* 1995; 3:173-80.
- 11] Irwin DJ, Millership S. Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine. *Commun Dis Public Health* 1999; 2:184-7.
- 12] Marks PJ, Fey RE, Parry JV, Deakin D, Carlisle D, Neal KR. Use of hygiene advice and active immunisation to control an outbreak of hepatitis A. *Commun Dis Public Health* 2001; 4:158-62.

Erratum

Une erreur importante a eu lieu au moment de l'édition du numéro thématique - Les signalements d'agrégats de pathologies non infectieuses : investigations et réponses, n°49-50/2005.

Dans l'article "Investigation d'un signalement d'agrégat de cancers de l'enfant à Saint-Cyr l'Ecole", page 253, dans le dernier paragraphe du chapitre Discussion, avant dernière phrase il faut lire :

L'interrogation récente de ces deux registres pour les années 2003 et 2004 n'a pas recensé de nouveau cas.